

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N° 517

A PROPOS DE LA TOXICOLOGIE DE L'OZONE
Revue de la Littérature

Travail du Centre Antipoisons de Lyon (Docteur V. VINCENT)
et du Service de Toxicologie clinique (Professeur L. ROCHE)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

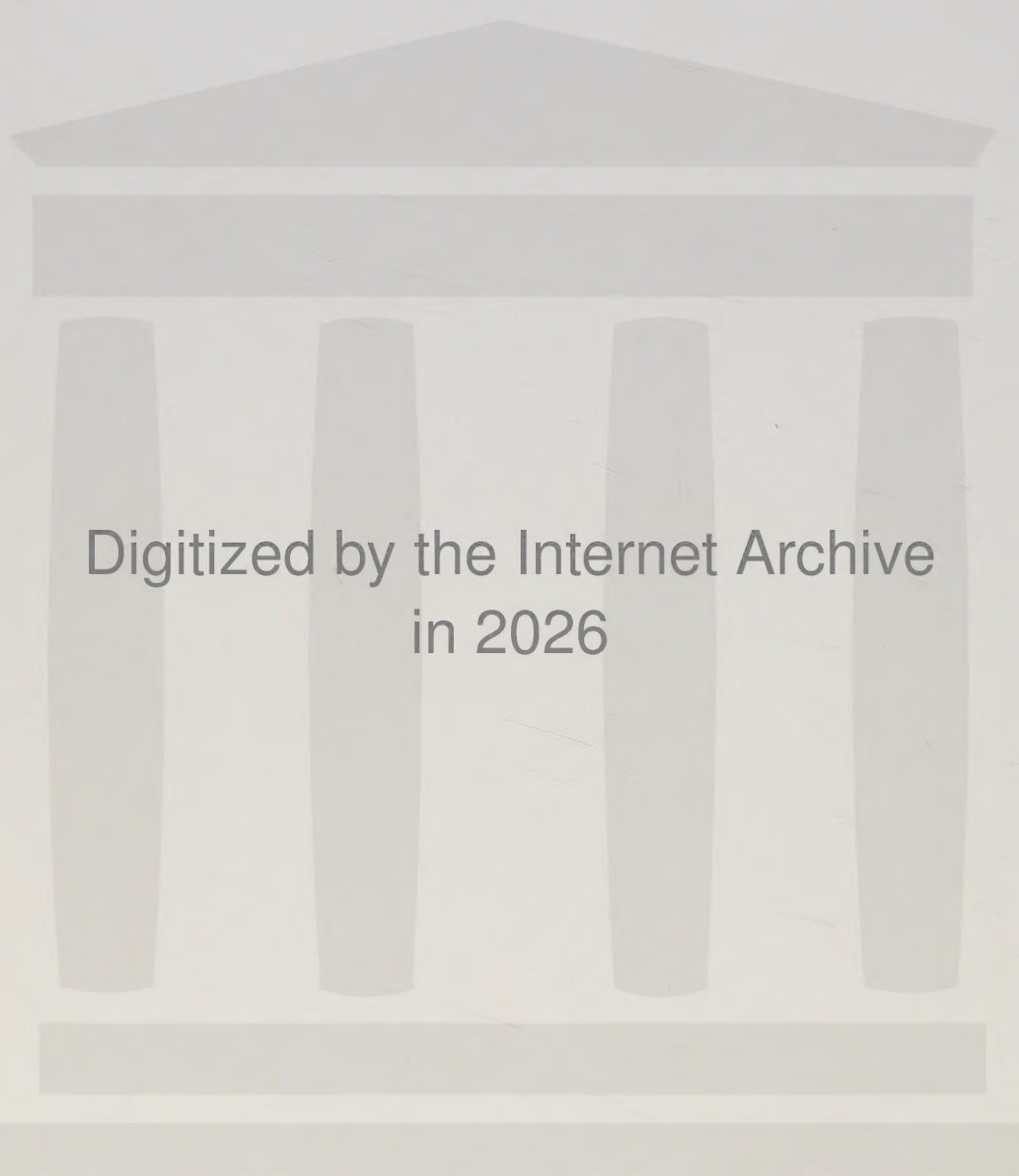
et soutenue publiquement le 29 Novembre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques DESCOTES

né le 1^{er} Avril 1951

à SAINTE-FOY-LES-LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554226_0003

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N°

A PROPOS DE LA TOXICOLOGIE DE L'OZONE

Revue de la Littérature

Travail du Centre Antipoisons de Lyon (Docteur V. VINCENT)
et du Service de Toxicologie clinique (Professeur L. ROCHE)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques DESCOTES

né le 1^{er} Avril 1951

à SAINTE-FOY-LES-LYON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRREL

Année 1975 - N°

A PROPOS DE LA TOXICOLOGIE DE L'OZONE

Revue de la littérature

Traité du Centre Antipoisons de Lyon (Docteur V. VINCENT)
et du Service de Toxicologie clinique (Professeur L. ROCHE)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 novembre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques DESGOTES

né le 1^{er} Avril 1951

A SAINT-FRÉL-LES-LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE - BERNARD

Président de L'université : Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président : Professeur ELBAZ E.

Secrétaire Général : M.RAMBAUD J.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE MEDECINE :

- ALEXIS CARREL - Directeur : Professeur GIROD C.
- GRANGE-BLANCHE - Directeur : Docteur SALLE B. (Maître de Conférences Agrégé)
- LYON-NORD - Directeur : Professeur GARIN JP.
- SUD-OUEST - Directeur : Professeur ROBERT JM.

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Professeur CZYBA JC.

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : M.MORGON A. (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Professeur ODOUX L.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur : Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - Directeur: M.MILLON .

MATHEMATIQUES - Directeur : Professeur BUCHWALTER H.

PHYSIQUE - Directeur : Professeur UZAN R.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Professeur BRUN J.

BIODYNAMIQUE ET PSYCHOPEDAGOGIE - Directeur : M.FONTANGE R. (Maître de Conférences Agrégé)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 - Directeur: Professeur POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 - Directeur :Professeur GALLET
directeur ENSAM

OBSERVATOIRE : directeur : Professeur BIGAY JH.

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Professeur SARAZIN A.

UER DE MECANIQUE - Directeur : Professeur MATHIEU J.

responsables de l'enseignement de l'UER
ALEXIS CARREL

1er cycle

Anatomie : M.le Professeur BOUCHET Alain
Biologie : M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-biochimie : M. le Professeur COLOBERT Louis
M.NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M.le Professeur GIROD Christian
Mathématiques et Statistiques : M.le Professeur SITE Jean
Physiologie : M.PELLET Michel , Maître de Conférences Agrégé
M.SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé
Physique-biophysique : M.le Professeur BERGER Michel
Psychologie médicale : M.le Professeur GUYOTAT Jean
Sciences sociales et Economie médicale : M.le Professeur ROCHE Louis

2ème cycle

Anatomie Pathologique : M.le Professeur TOMMASI Michel
M.LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé
Bactériologie : M.le Professeur FLEURETTE
Cardiologie : M.le Professeur FROMENT Roger
M.le Professeur GONIN André
Chirurgie cardiaque : M.le Professeur MARET Gilbert
CHIRURGIE générale : M.le Professeur LIARAS Henri
M.le Professeur DESCOTES jacques
Chirurgie infantile : M.DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie osseuse et orthopédique : M.le Professeur de MOURGUES Georges
M.COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Dermatologie : M.le Docteur PERROT
Endocrinologie : M.le Docteur BERTHEZENE François
Gastro-entérologie : M.le Professeur BEL André
Génétique générale : M.HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé
Gynécologie : M.le Professeur ROCHET yves
Hémobiologie : M.le Professeur MOREL Pierre

Hygiène : M.le Docteur MONIER Jean Claude, Maître de Conférences Agrégé
 Maladies Infectieuses : M.GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de
 Grace,
 Maladies du sang : M.le Professeur REVOL Louis
 Médecine Expérimentale : M. le Professeur MORNEX René
 Médecine Légale : M.le Professeur ROCHE Louis
 Médecine du Travail : M.le Professeur BOURRET Jacques
 Néphrologie : M.le Professeur FRANCOIS Bernard
 Neuro-chirurgie : M.le Professeur MANSUY Louis
 M.FISCHER Georges Maître de Conférences Agrégé
 Neurologie : M.le Professeur DEVIC Michel
 M.AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé
 Obstétrique : M.Le Professeur GARMIER René
 Ophtalmologie : M.PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé
 Oto-Rhino-Laryngologie : M.le Professeur MARTIN Henri
 Parasitologie : M.le Docteur BATTESTI
 Pédiatrie : M.le Professeur FRANCOIS René
 Pharmacologie : M.EVREUX J.Cl; Maître de Conférences Agrégé
 Pneumo-phtisiologie : M.le Professeur TOURAINÉ Roger
 Psychologie : M.le Professeur GUYOTAT Jean
 Radiologie : M.BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
 M.CHOLLAT LOUIS, Maître de Conférences Agrégé
 Rhumatologie, M.MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé
 Séméiologie Chirurgicale : M.VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé
 Séméiologie Médicale : M.le Professeur VIALA Jean-Jacques
 Stomatologie : M.le Professeur DUMAS Pierre
 Urgence-Réanimation : M.le Professeur DELEUZE Raymond
 Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé
 Urologie : M.le Docteur DUBERNARD P.

A MA FEMME,

A JEROME,

A MES PARENTS,

A MA GRAND-MERE,

A MES BEAUX-PARENTS ET A TOUTE MA FAMILLE,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHE

Nous avons eu l'honneur de travailler dans son service où nous avons découvert la médecine et la toxicologie.

Nous le remercions d'avoir accepté la présidence de cette thèse et le prions de croire à notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.Cl. EVREUX,

Nous avons l'honneur de travailler dans le laboratoire de pharmacologie qu'il dirige et nous pouvons apprécier son enseignement.

Nous voulons lui exprimer nos remerciements d'avoir accepté de juger cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PROST,

Nous avons été touché par la gentillesse de son accueil

Nous sommes très honoré qu'il ait accepté de participer à notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CHAMBON,

Nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de le rencontrer dans le domaine de la toxicologie.

Nous le remercions d'avoir accepté d'être de nos juges.

A MADAME LE DOCTEUR VINCENT,

Les trois années passées au Centre Anti-Poisons de Lyon seront pour nous le souvenir de notre apprentissage de la toxicologie.

Qu'elle veuille trouver l'expression de nos hommages respectueux.

A TOUS LES MEMBRES DU CENTRE ANTI-POISONS DE LYON,

A tous les "toxiques", ces années passées au CAP seront de celles que l'on n'oublie pas. Qu'ils soient assurés de ma plus sincère amitié.

I.

P L A N

INTRODUCTION - HISTORIQUE	1
PREMIERE PARTIE : TOXICOLOGIE ANALYTIQUE DE L'OZONE	2
CHAPITRE 1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	3
A. propriétés physiques	
1. odeur	
2. caractéristiques physiques	
3. solubilité	
4. spectre d'absorption	
5. instabilité	
B. propriétés chimiques	
1. action sur les composés organiques	
+ action sur les iodures	
+ action sur la phénolphtaline	
+ action sur la dihydroacridine	
+ action sur les composés éthyléniques	
+ action sur le caoutchouc	
2. action sur les composés inorganiques	
3. les ozonides	
CHAPITRE 2. REPARTITION ET SOURCES DE FORMATION	10
A. répartition et concentration dans l'atmosphère	
1. concentration dans les hautes altitudes	
2. au niveau du sol	
B. formation et sources d'ozone	
1. production naturelle d'ozone	

II.

2. production technologique d'ozone

C. rôle de l'ozone dans l'atmosphère

CHAPITRE 3. METHODES DE DETECTION ET DE DOSAGE 17

A. les méthodes de détection

B. les méthodes de dosage

1. les méthodes manuelles

+ les méthodes à l'iode

+ la méthode à la phénolphtaline

+ la méthode au di(pyridyl-4)1,2 éthylène

+ la méthode au diméthoxy 4,4' stilbène

+ la méthode au caoutchouc

2. les méthodes automatiques

+ la méthode à l'iode

+ les autres méthodes colorimétriques

+ absorption UV et IR

+ dosage par chimiluminescence

CHAPITRE 4. UTILISATIONS DE L'OZONE 22

A. la synthèse industrielle

B. la fabrication des parfums

C. l'ozone comme agent de blanchiment et de purification

D. l'ozone comme agent bactéricide

E. l'ozone comme agent désodorisant

F. la destruction du monoxyde de carbone

G. l'ozonothérapie

DEUXIEME PARTIE : TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE 26

CHAPITRE 5. L'INTOXICATION EXPERIMENTALE AIGUE CHEZ L'ANIMAL ... 27

A. étude clinique

1. les signes pulmonaires

III.

2. la pathologie non pulmonaire

3. la dose létale 50% chez l'animal

B. étude nécropsique

1. étude macroscopique

+ les poumons

+ la plèvre

+ le coeur

2. étude microscopique

+ les poumons

+ la plèvre

+ le pancréas

+ les reins

+ la rate

CHAPITRE 6. L'INTOXICATION EXPERIMENTALE CHRONIQUE CHEZ L'ANIMAL 32

A. étude clinique

B. étude nécropsique

1. étude macroscopique

2. étude microscopique

+ les poumons

+ le pancréas

+ le foie

+ les parathyroïdes

+ les reins

+ le système hématopoïétique

+ le myocarde

CHAPITRE 7. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION PAR L'OZONE 36

A. aspect physiologique

IV.

1. action de l'ozone sur la fonction respiratoire
2. action de l'ozone sur les paramètres visuels
3. actions de l'ozone sur les muqueuses naso-oro-pharyngées
4. pouvoir radiomimétique de l'ozone
5. histamine et ozone

B. Aspect immunologique

C. aspect biochimique

1. action sur les lipides insaturés
2. action sur les groupements sulfhydryles
3. modifications chimiques tissulaires dans le poumon.
4. action sur les mitochondries
5. action sur les acides nucléiques
 - + au niveau des poumons
 - au niveau du foie
6. action sur les systèmes enzymatiques
 - + au niveau du poumon
 - + au niveau du foie
 - + au niveau du pancréas

CHAPITRE 8. LES FACTEURS MODIFIANT LA TOXICITE DE L'OZONE ... 45

- A. l'effort physique
- B. tolérance à l'ozone
- C. le seuil de perception à l'odorat
- D. importance de l'âge
- E. les infections pulmonaires
- F. les expositions intermittentes

TROISIEME PARTIE : TOXICOLOGIE CLINIQUE	50
CHAPITRE 9. ETIOLOGIE DES INTOXICATION	51
A. soudure à l'arc	
B. l'équipement électrique à haut voltage	
C. les vols aériens modernes	
D. les générateurs d'ozone	
E. les applications technologiques	
F. la pollution atmosphérique	
CHAPITRE 10. L'INTOXICATION AIGUE	55
A. clinique	
1. les formes légères	
2. les formes graves	
+ les signes respiratoires et pulmonaires	
+ les signes cardio-vasculaires	
+ les signes généraux	
+ les signes neurologiques	
+ les autres signes	
. les signes hématologiques	
. les signes rénaux	
. les signes visuels	
B. diagnostic	
1. diagnostic positif	
2. diagnostic différentiel	
+ les pneumopathies chimiques	
. les vapeurs nitreuses	
. les autres gaz irritants	
+ les autres causes de pneumopathie	
C. évolution	
D. traitement	

VI.

D. traitement

1. dans les formes légères

2. dans les formes graves

+ le repos

+ le traitement symptomatique

. l'oxygénothérapie

. les sédatifs légers

. les antalgiques mineurs

. les aérosols d'adrénaline

. les antibiotiques

. les corticoïdes

. en cas d'oedème aigu du poumon

+ traitement spécifique

. l'acide ascorbique

. l'alpha-tocophérol

. les autres substances anti-oxydantes

CHAPITRE 11. INTOXICATION CHRONIQUE 65

A. CLinique

B. diagnostic

C. traitement

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE INTOXICATION PAR L'OZONE 67

CHAPITRE 12. PREVENTION 68

A. prévention technique

1. stockage

2. manipulation

3. exposition

4. destruction

VII.

B. la prévention médicale

QUATRIEME PARTIE : LA POLLUTION PAR L'OZONE	71
CHAPITRE 13.L'IMPORTANCE DU PROBLEME	72
CHAPITRE 14.LES CONSEQUENCES DE LA POLLUTION PAR L'OZONE	74
A. la mortalité en rapport avec la pollution atmosphé- -rique.	
B. la morbidité en rapport avec la pollution atmosphé- -rique.	
1. la morbidité des affections respiratoires	
2. la morbidité plus particulièrement en rapport avec l'ozone + le pouvoir radiomimétique + ozone et vitamine D	
C. conséquences de la pollution par l'ozone en dehors de l'homme.	
CHAPITRE 15. LES MOYENS DE PREVENTION DE LA POLLUTION PAR L'OZONE	
A. les moyens techniques de prévention	
les normes admissibles en matière d'ozone dans l'air	
CHAPITRE 16. OZONE ET AVIONS SUPERSONIQUES	80
ANNEXE : L'OZONE LIQUIDE	82
A. propriétés physico-chimiques	
B. toxicité	
C. intoxications par l'ozone liquide	
D. prévention	
CINQUIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE	86

INTRODUCTION

Avec la découverte de ses propriétés bactéricides et désodorisantes, l'ozone est de plus en plus largement utilisé dans la vie quotidienne. La pollution atmosphérique urbaine fait l'objet de nombreuses prises de position. Reste la polémique sur l'action néfaste des avions supersoniques sur la couche d'ozone de l'atmosphère.

L'ozone paraît donc comme un sujet d'actualité. Le but de ce travail est d'essayer de faire le point des connaissances actuelles sur les risques toxiques éventuels que fait encourir ce gaz, à partir d'une revue de la littérature.

HISTORIQUE

C'est Van Marum qui, le premier, décèle la présence d'ozone, en 1793 : il remarque, en effet, que les machines qui produisent des étincelles électriques, dégagent une odeur spéciale. En 1840, Schönbein étudie les propriétés physico-chimiques de ce nouveau gaz auquel il donne le nom d' "ozone".

Bientôt la toxicité de l'ozone est reconnue : en 1857, Dewan et Mackendrick étudient les effets toxiques de l'ozone sur l'animal, alors que les applications industrielles et médicales se multiplient. En 1882, Binck signale le premier cas d'intoxication chez l'homme, travail repris et complété au début de ce siècle par Wilska et Truche.

PREMIERE PARTIE : TOXICOLOGIE ANALYTIQUE DE L'OZONE

CHAPITRE 1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

A. PROPRIETES PHYSIQUES :

L'ozone, à la température ordinaire, se présente comme un gaz instable, incolore ou faiblement bleuâtre.

1. odeur :

De son odeur, l'ozone tire son nom : il vient en effet, du grec : "ὄζειν" qui veut dire sentir.

L'ozone possède une odeur caractéristique, très pénétrante; on peut immédiatement détecter la présence d'ozone par l'odorat, même à de très faibles concentrations (dès 0,01-0,05 ppm selon les individus) (113) (123) (132) (216).

A partir de 0,05 ppm, cette odeur est assez agréable, rappelant l'odeur du foin coupé ; mais au-delà de 1 ppm, elle devient plus prononcée et franchement désagréable, proche de celle de l'anhydride sulfureux.

2. caractéristiques physiques :

Les principales caractéristiques physiques de l'ozone sont les suivantes (132) (139) (168) (216) :

poids moléculaire : 48,00

point de fusion : - 250°C

point d'ébullition : - 112°C (sous 760 mmHg)

densité : 1,571 (à - 183°C)

densité de vapeur : 1,6584 (air = 1)

pression critique : 54,6 bars

température critique : $- 12,1^{\circ}\text{C}$

tensions de vapeur :

1 mmHg à	$- 180,4^{\circ}\text{C}$
10 mmHg à	$- 163,2^{\circ}\text{C}$
40 mmHg à	$- 150,7^{\circ}\text{C}$
100 mmHg à	$- 141^{\circ}\text{C}$
400 mmHg à	$- 122,5^{\circ}\text{C}$
760 mmHg à	$- 111,9^{\circ}\text{C}$

3. solubilité :

L'ozone est assez soluble dans l'eau, davantage que l'oxygène : quelques milligrammes sont dissous dans un litre d'eau à la température ordinaire ; mais cette solubilité diminue quand la température et/ou l'alcalinité augmentent (183) (216).

L'ozone est plus soluble dans les solvants organiques, qu'il ne l'est dans l'eau : notamment dans l'essence de térébenthine, l'acide acétique, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, l'acide trichloroacétique ...

4. spectre d'absorption :

L'ozone est fortement absorbé dans les ultra-violets entre 2000 et 3500 Å, avec un maximum à 2550 Å.

Il est, par contre, faiblement absorbé dans la lumière visible entre 4500 et 7000 Å, avec un maximum à 6000 Å ; et dans l'infra-rouge, entre 9 et 10 μm , avec un maximum à 9,48 μm . (32) (55) (183) (191) (205)

5. instabilité :

L'ozone est un gaz très instable, surtout à fortes concentrations ; en effet en dehors de toute substance susceptible de réagir avec lui,

il se décompose proportionnellement à la concentration. La demi-vie de l'ozone pur est de l'ordre de 80 jours. La vitesse de décomposition diminue rapidement quand la concentration décroît.

Comme tout composé exothermique, l'ozone est susceptible de se décomposer rapidement en une réaction auto-entretenu, si une quantité d'énergie suffisante est apportée pour faire démarrer la réaction. Là encore, cette vitesse de décomposition est proportionnelle à la concentration, si bien que les risques d'explosion sont importants lors de la manipulation d'ozone à des concentrations supérieures à 48% (38) .

B. PROPRIETES CHIMIQUES :

L'ozone est une molécule triatomique dont la formule chimique est :



C'est un agent oxydant très puissant. Seul le fluor est plus puissant, du fait d'un potentiel d'oxydation plus électronégatif (183).

1. action sur les composés organiques : (32) (231)

L'ozone agit sur un grand nombre de composés organiques.

L'étude d'un certain nombre de ces réactions est intéressante, car elles ont reçu des applications pratiques pour le dosage de l'ozone :

+ action sur les iodures :

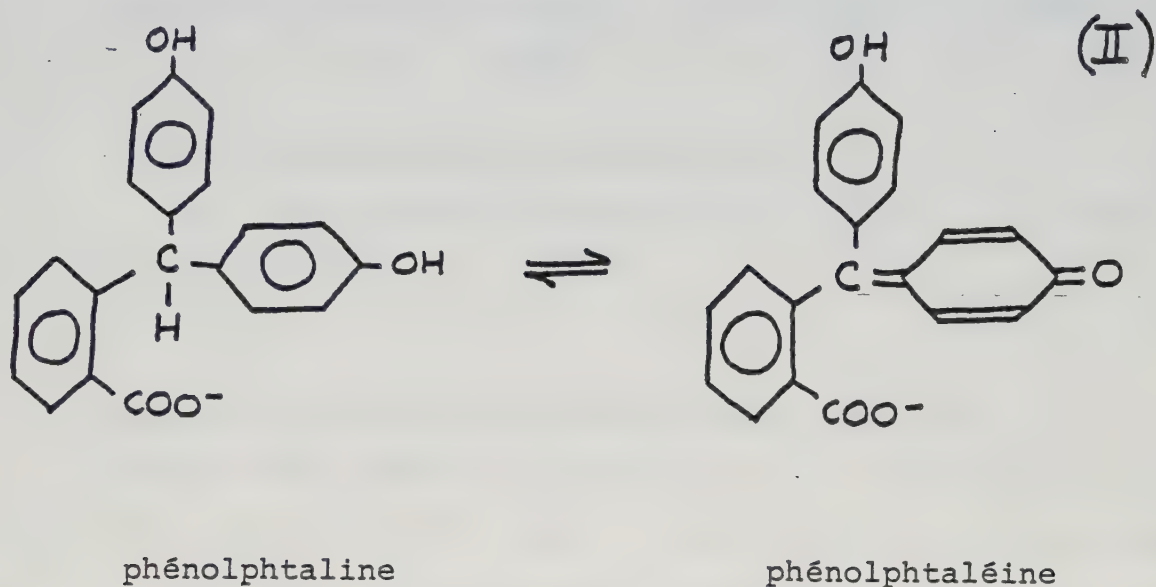
Lorsque l'on fait réagir de l'air contenant de l'ozone sur une solution de iodure de potassium, il y a libération d'iode selon la réaction suivante :



La quantité d'iode ainsi libérée dépend du pH du milieu : lorsque l'on acidifie le milieu, la production d'iode diminue.

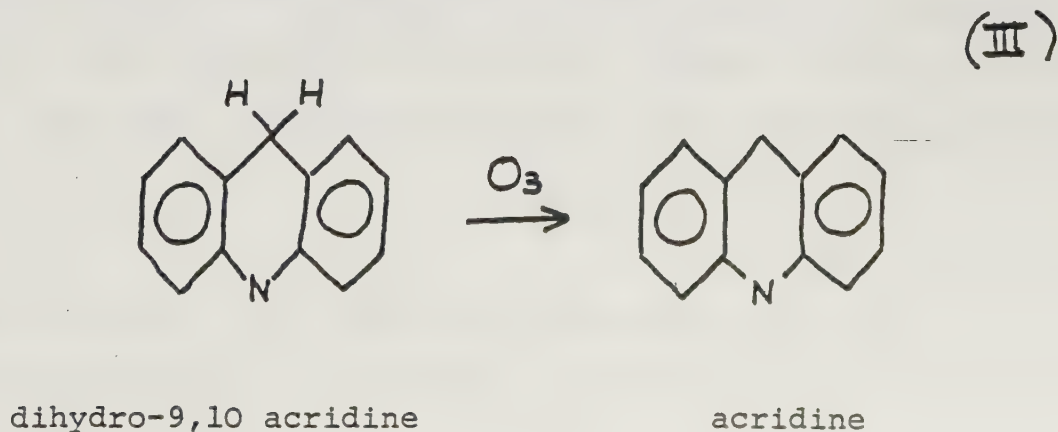
+ action sur la phénolphtaline :

En présence de sulfate de cuivre, l'ozone oxyde la phénolphtaline incolore, en phénolphtaléine, rouge, selon la réaction suivante :



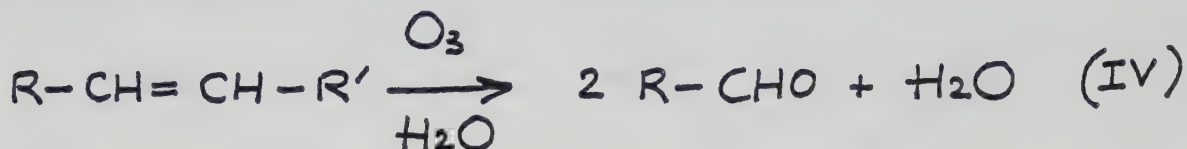
+ action sur la dihydroacridine :

L'ozone oxyde la dihydro-9,10acridine en acridine selon la réaction ci-dessous :



+ action sur les composés éthyléniques :

L'ozone réagit sur les composés éthyléniques en donnant lieu, dans un premier temps, à la formation d'un ozonide, lequel par action de l'eau, donne naissance à deux molécules d'aldéhyde et à une molécule de peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



+ action sur le caoutchouc :

Le caoutchouc maintenu sous tension, se craquelle sous l'action de l'ozone.

2. action sur les composés inorganiques (38) (183) :

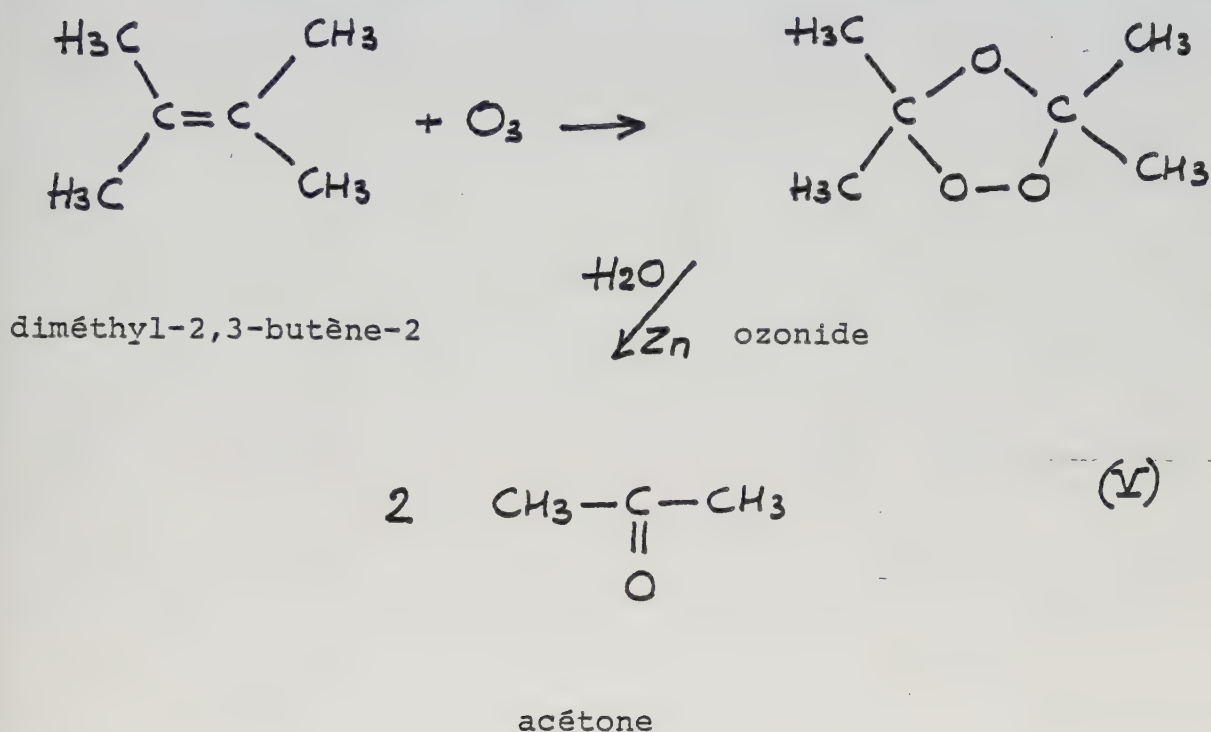
L'ozone agit comme un simple oxydant sur de nombreux composés inorganiques, les conduisant ainsi à leur niveau d'oxydation maximum: ainsi, il transforme les ions ferreux en ions ferriques, les sulfures en sulfites puis en sulfates. De même il oxyde au maximum les acides du soufre, du phosphore et de l'arsenic. Il agit sur la plupart des métaux, et notamment le mercure et l'argent.

A la différence des réactions organiques, dans lesquelles interviennent les trois atomes de la molécule d'ozone, ici seul un atome intervient, les deux autres étant libérés sous forme d'une molécule d'oxygène.

3. les ozonides : (38) (183) (165) (166) (167) (163) (231)

L'ozone agit sur les composés organiques insaturés, en ajoutant

ces trois atomes d'oxygène au niveau d'une liaison insaturée, double liaison notamment. Le nouveau composé ainsi formé s'appelle un ozonide. Les ozonides sont instables; à la suite de leur décomposition, il se produit une rupture au niveau de la liaison insaturée et on aboutit ainsi, suivant la nature du composé de départ, à un aldéhyde, un acide ou une cétone.



Cette réaction d'addition de l'ozone sur une double liaison suivie de la décomposition de l'ozonide ainsi formé, a reçu le nom d'ozonolyse. Pendant longtemps cette technique a été très en faveur : en effet, elle fut très utile pour préciser la position des doubles liaisons situées sur des molécules organiques, et pour synthétiser de nombreux aldéhydes ou acides; mais de nombreux ozonides sont explosifs ce qui a beaucoup limité l'intérêt de cette technique, bien que l'on puisse en diminuer les risques d'explosion en travaillant à basse température.

Cette réaction d'ozonisation est moins facile avec les com-

-posés cycliques, de même que lorsqu'il ne s'agit pas d'une double liaison $C = C$, mais d'une double liaison $C = N$.

Dans certaines conditions techniques particulières, il est également possible d'obtenir des ozonides polymérisés.

Il ne semble pas que la formation d'ozonides joue un rôle particulier dans la physiopathologie de l'intoxication par l'ozone(183).

CHAPITRE 2 REPARTITION ET SOURCES DE FORMATION

Depuis plus de cent ans, on sait que l'ozone est un constituant naturel de l'atmosphère.

A. REPARTITION ET CONCENTRATION DANS L'ATMOSPHERE :

Si naturellement l'ozone est présent dans l'atmosphère, les concentrations en sont très variables, dans le temps et dans l'espace. (28) (35).

1. concentration dans les hautes altitudes :

La concentration en ozone augmente avec l'altitude : elle passe par un maximum dans la basse stratosphère, et décroît ensuite (figure 1). Ce maximum est, de plus, variable avec la latitude : il se situe à une altitude de 25 km environ dans les régions équatoriales, et à une altitude de 15 km environ dans les régions polaires. (55) (56) (60) (208).

Ainsi la basse stratosphère reçoit parfois le nom d' "ozonosphère" ou "couche d'ozone", car c'est à ce niveau que l'on retrouve les concentrations les plus élevées (35) (56) (132) (133) (154) : on a ainsi pu retrouver des valeurs allant jusqu'à 11 ppm. Toutefois, et cela de façon permanente, des courants d'air verticaux modifient ces concentrations maximales dans la haute atmosphère, ce qui explique l'existence de grandes variations de concentration, pouvant atteindre 25% parfois (4) (102) (135) (192) (209).

altitude
(en km)

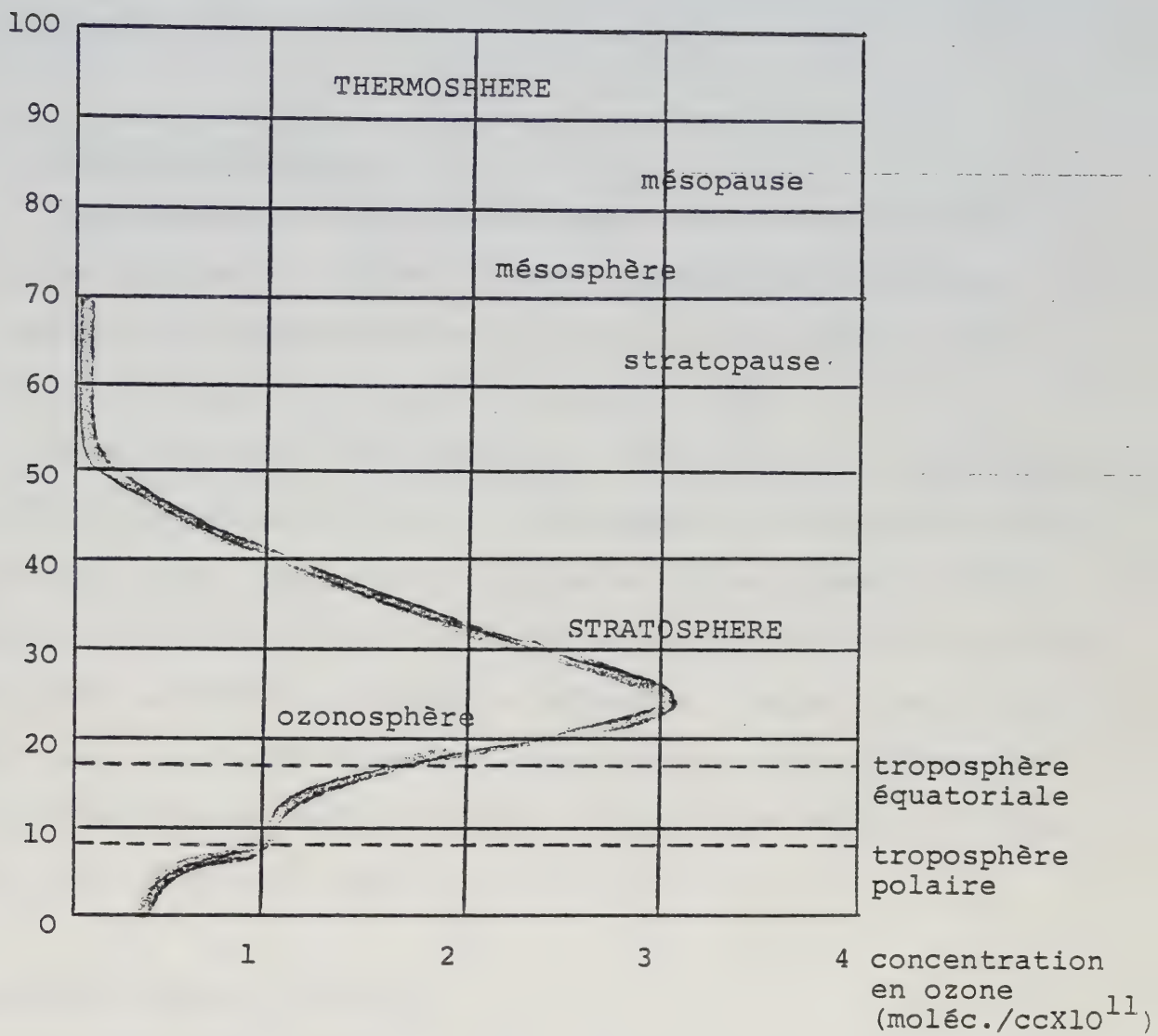


figure 1

concentration en ozone des différentes couches de
l'atmosphère (d'après S.Cieslik 35).

Ces concentrations maximales varient également en fonction de la latitude et de la saison (figure 2) : Dobson (55) (56) a ainsi montré que les variations étaient plus importantes dans les hautes altitudes, selon la saison.

2. au niveau du sol :

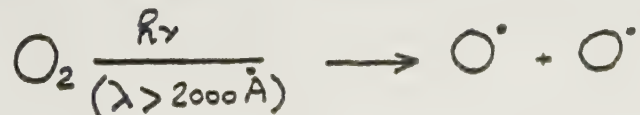
Les quantités d'ozone normalement retrouvées au niveau du sol sont très faibles, en dehors de toute agglomération urbaine : on a ainsi retrouvé des chiffres compris entre 0,01 et 0,05 ppm aussi bien dans l'Antarctique (188) qu'au Groënland (246).

Certains auteurs pensaient que l'existence d'un flux d'air permanent de la stratosphère vers la troposphère, où est ensuite détruit l'ozone, était grandement responsable de la présence d'ozone au niveau du sol (207). En fait, il semble que le flux d'air ne joue qu'un rôle très accessoire, et que la présence d'ozone à cette altitude soit due à des transferts de ce gaz à partir des zones polluées, en particulier des grandes agglomérations urbaines ; en effet, l'ozone est un des constituant du "smog".

B. FORMATION ET SOURCES D'OZONE :

1. production naturelle d'ozone (32) (46) (132) :

Il se crée normalement une certaine quantité d'ozone dans la haute atmosphère et l'on peut ainsi en expliquer le mécanisme : dans la très haute atmosphère (au-delà de 60 km), il n'y a que très peu de molécules d'oxygène, car elles sont rapidement détruites par photodissociation selon la réaction suivante :



altitude (en km)

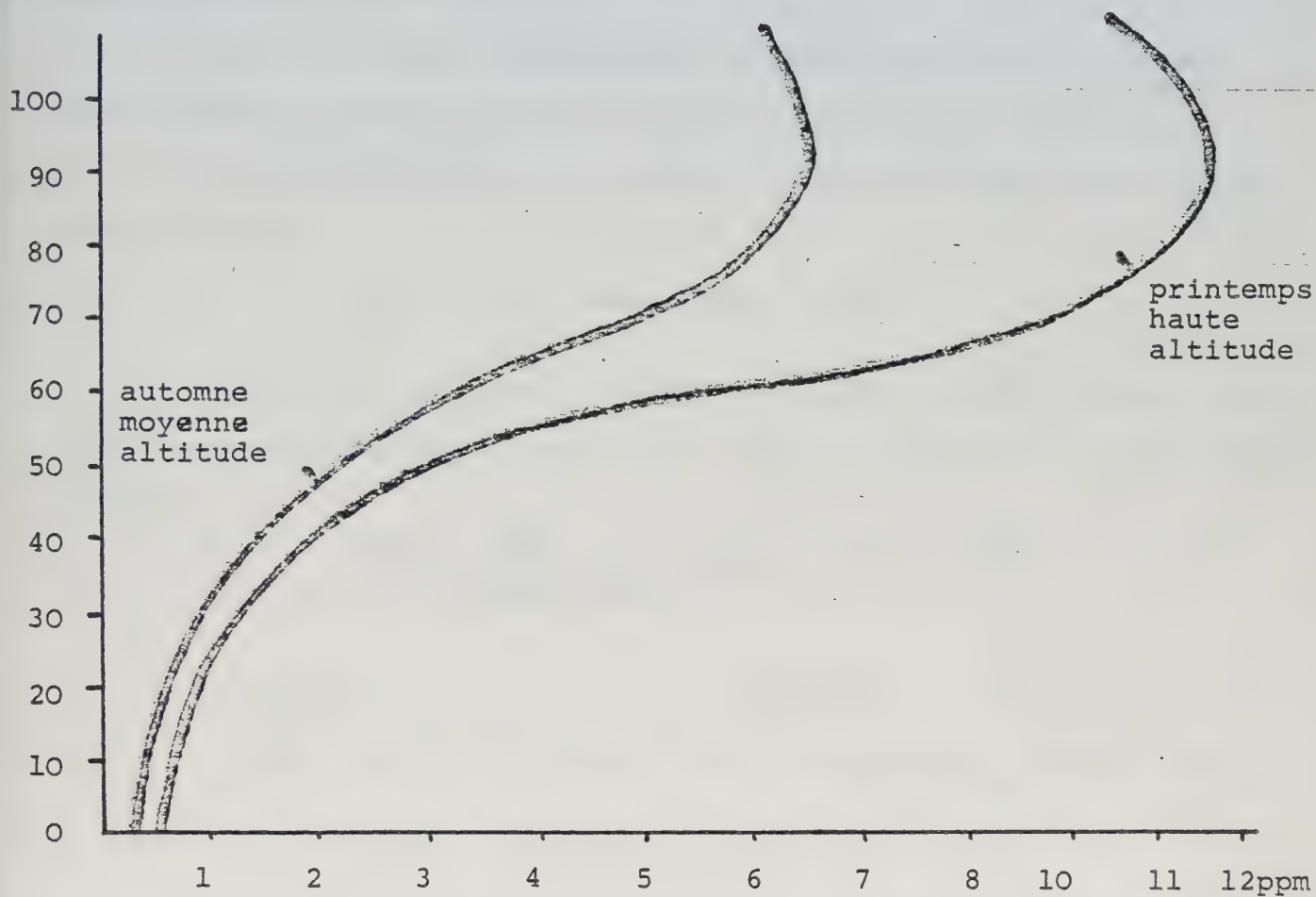


figure 2

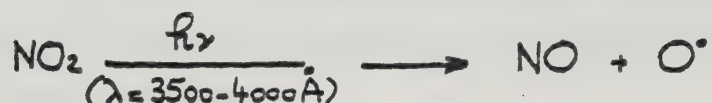
Concentrations en ozone de l'atmosphère selon l'altitude et la saison (d'après Jaffé 56).

Ces atomes d'oxygène peuvent se recombinaer avec des molécules d'oxygène pour aboutir à la formation d'ozone (32) (132). La production d'ozone est d'autant plus importante que l'on est plus près de la stratosphère ce qui explique l'existence d'une véritable couche d'ozone à cette altitude.

Dans la haute atmosphère, la quasi-totalité de l'azote (au-dessous de 100 km) se trouve sous forme d'azote moléculaire : N_2 . Cet azote moléculaire se combine à l'oxygène pour former de l'oxyde d'azote :



Lorsqu'il traverse la couche d'ozone, l'oxyde d'azote ainsi formé, est dissocié par l'action des rayons ultraviolets en monoxyde d'azote :



Ce monoxyde peut ensuite se recombinaer à l'oxygène pour former de l'oxyde d'azote ou réagir avec l'ozone qu'il détruit (263).



Il se forme ainsi un véritable cycle de l'ozone dans l'atmosphère dans lequel le monoxyde et le dioxyde d'azote jouent un rôle de catalyseur.

A côté de cette production d'ozone, quotidienne, il y a libération de grandes quantités d'ozone au cours des orages ; on a pu retrouver dans l'atmosphère des concentrations de l'ordre de 0,1 à 0,5 ppm, au niveau du sol (199).

2. production technologique d'ozone (50) (113) (132) :

L'ozone est un des constituants de l'atmosphère polluée des grandes villes : l'ozone est formé à la suite de réaction photo-chimiques dans lesquelles interviennent les hydrocarbures, principalement les oléfines (sauf l'oxy-éthylène) et les hydrocarbures aromatiques (sauf toluène et benzène), avec les oxydes d'azote, contenus dans le gaz d'échappement des voitures.

Un certain nombre d'appareils sont susceptibles de produire de l'ozone outre, évidemment les générateurs d'ozone : appareils électriques fonctionnant à haut voltage (appareils à rayons X, tube cathodique, lampes à quartz, spectrographe, tube néon etc...) (46). De même les lignes à haute tension provoquent la formation d'ozone sans qu'aucune étude chiffrée n'ait apparemment été réalisée . Enfin, lors de la soudure à l'arc, une quantité non négligeable d'ozone est libérée (73) (75) (79) (141) (230).

C. ROLE DE L'OZONE DANS L'ATMOSPHERE :

La présence de l'ozone dans l'atmosphère est un fait ; il semble qu'il soit indispensable pour assurer des conditions climatiques, en ce qui concerne notamment la température, compatibles avec la vie : en effet, du fait de ses propriétés absorbantes, l'ozone de la stratosphère empêche les rayonnements ultra-violet de courte longueur d'onde d'atteindre le sol. En effet, du fait de la présence d'ozone, le spectre solaire s'arrête à $0,29 \mu$; or, ce sont les rayons plus courts qui ont les effets thermiques les plus importants. Toutefois une déplétion modérée (sans qu'elle soit exactement précisée) n'entraînerait pas de modifications climatiques importantes (206).

Cette absorption des rayons ultra-violet par la couche d'ozone aurait également un autre intérêt : elle protégerait la peau

contre l'action cancérigène des ultra-violets, argument fréquemment utilisé pour l'interdiction des avions supersoniques (35).

Enfin, l'ozone jouerait également un rôle de purification peut-être discutable de l'atmosphère du fait de ses propriétés germicides.

CHAPITRE 3. METHODES DE DETECTION ET DE DOSAGE

Il existe un grand nombre de méthodes plus ou moins spécifiques qui permettent de détecter la présence d'ozone ou de réaliser un dosage précis.

Comme il l'a été dit précédemment, l'ozone possède une odeur pénétrante et caractéristique qui permet d'en détecter la présence instantanément. Un odorat bien entraîné peut déceler la présence d'ozone dès une concentration de l'ordre du dixième de ppm, mais cela exige une grande habitude. Il faut enfin signaler le risque de cette méthode : la présence d'oxydes d'azote modifie complètement l'odeur de l'ozone et en rend la détection impossible (113).

A. LES METHODES DE DETECTION :

Il est possible de détecter la présence d'ozone grâce à des appareils détecteurs de gaz toxiques à tubes colorimétriques, dont le plus utilisé est le Multigas Detector, modèle 21/31 (ou appareil de Dräger). Cet appareil bien connu est constitué d'une pompe de 100 ml, faisant passer l'air dans lequel on veut détecter la présence d'ozone, au travers d'un tube colorimétrique (45).

Dans le cas particulier de la détection d'ozone, on peut utiliser différents tubes colorimétriques, plus ou moins précis, comme le tube Dräger "ozone 10/a", dont le champ de mesure s'étend de 10 à 300 vpm (ou volume par million), et le tube Dräger "ozone 0,05/a" plus sensible, de 0,05 à 1,4 vpm (261).

B. LES METHODES DE DOSAGE (32) (154) :

Les méthodes de dosage de l'ozone sont nombreuses : un certain nombre de ces méthodes , manuelles, ont pu être être automatisées.

1. les méthodes manuelles (32) (245) (271) :

+ les méthodes à l'iode (30) (32) (220) :

Les dosages iodimétriques sont les plus largement utilisés dans le cas de l'ozone. Ils reposent tous sur la réaction I (page5) : l'ozone réagit sur le iodure de potassium aboutissant à la libération d'iode.

On peut utiliser la méthode de Schönbein : elle consiste à absorber de l'air à analyser dans un ballon contenant de l'eau : on ajoute ensuite une solution neutre de iodure de potassium, et l'on dose ensuite l'iode libéré, au moyen d'hyposulfite de sodium (72).

La méthode la plus utilisée, et qui est la méthode officielle aux Etats-Unis, est le dosage spectrophotométrique de l'ion I_3^- , à une longueur d'onde $\lambda = 352$ nm. Cette méthode très sensible permet de faire des dosages dès une concentration de l'ordre de 10 ppb ; mais elle n'est pas spécifique de l'ozone, de nombreux autres produits oxydants comme le peroxyde d'azote ou le chlore pouvant provoquer une libération d'iode par oxydation sur une solution d'iodure de potassium. De même les réducteurs, tels l'anhydride sulfureux, peuvent être à l'origine d'interférences négatives : on peut toutefois prévenir ce phénomène en faisant précéder le flacon barboteur à iodure, de tubes absorbants, contenant de l'acide chromique sulfurique.

+ la méthode à la phénolphtaline :

Cette méthode repose sur la réaction II (page 6). Elle consiste à faire barboter l'air dans lequel on veut doser l'ozone, dans le réactif contenant de la phénolphtaline et du sulfate de cuivre. L'étalonnage peut se faire avec une solution titrée de peroxyde d'hydrogène ; en effet, cette méthode n'est pas spécifique de l'ozone et de nombreux autres produits oxydants sont capables d'oxyder la phénolphtaline incolore en phénolphtaléine rouge. Le dosage de la phénolphtaléine se fait ensuite par méthode colorimétrique.

+ la méthode au di(pyridyl-4)-1,2-éthylène (120) (121)

L'ozone réagit avec les composés éthyléniques pour aboutir à la formation d'un acide ou d'un aldéhyde suivant le composé de départ. Ici, le composé utilisé est le di(pyridyl-4)-1,2-éthylène qui se transforme selon la réaction IV (page 7) en pyridine-4)aldéhyde.

Le (pyridine-4) aldéhyde réagit avec l'hydrozone de la méthyl-3 benzo-2 thiozolinone-4 pour donner une azine, jaune, dont le maximum d'absorption se situe à 442 nm.

C'est une méthode assez spécifique, car normalement, les autres substances oxydantes n'interfèrent pas. C'est également une méthode assez sensible puisqu'elle permet des dosages dès une concentration très faible, de l'ordre de 10^{-2} ppm.

+ la méthode au diméthoxy-4,4' stilbène :

Cette méthode est proche de la précédente, au moins en ce qui concerne son principe : l'ozone réagit avec le diméthyl-4,4' stilbène pour aboutir à la formation d'un anisaldéhyde. Ce composé agit ensuite sur une solution de fluoreanthène dans le chloroforme pour

donner une substance colorée.

On peut ainsi détecter des teneurs d'ozone dès 0,1-0,2 ppm. Il n'y a pas d'interférence entre les autres oxydants, si ceux-ci sont à des concentrations inférieures à 1 ppm.

+ la méthode au caoutchouc :

Cette méthode consiste à placer une bandelette de caoutchouc sous tension dans le courant d'air contenant l'ozone que l'on veut doser, et on mesure le temps au bout duquel se produit le craquellement de la pièce de caoutchouc. Ce temps est inversement proportionnel à la concentration en ozone. Il s'agit en fait, d'une méthode empirique, peu spécifique et ne permettant de doser l'ozone qu'au-delà d'une concentration supérieure à 0,05 ppm.

2. les méthodes automatiques : (32) (229)

+ la méthode à l'iode :

Il est possible d'automatiser cette méthode en créant une circulation continue dans la solution d'ions iodure renfermant l'ion I_3^- dans un photocalorimètre. L'automatisation du titrage par le thiosulfate est possible : on peut contrôler la quantité d'iode au moyen de 2 électrodes de platine, avec une différence de potentiel de 0,1 V entre ces deux électrodes ; dès que la quantité d'iode atteint une valeur déterminée, il se produit une circulation d'un faible courant de dépolarisation qui permet la mise en route de la burette contenant du thiosulfate, qui sert au titrage de l'iode.

+ les autres méthodes colorimétriques :

Il est possible d'automatiser les différentes autres méthodes au moyen d'un photocolorimètre : cela est surtout possible pour la méthode à la phénolphtaline, moins facile pour la méthode au di(pyridyl-4)1,2 éthylène, et pour la méthode au diméthoxy-4,4' stilbène.

+ absorption UV et IR :

Il est possible de poser l'ozone par absorption dans l'infra-rouge : pour cela, on utilise des appareils ayant une cuve de très long trajet optique, cela permet une grande sensibilité, de l'ordre du ppm.

Pour le dosage par absorption dans l'ultraviolet, il est nécessaire de concentrer au préalable l'ozone, car cette méthode n'est pas assez sensible : pour ce faire, on peut faire passer l'air dans lequel on veut doser l'ozone, à travers un piège à silicagel placé dans l'air liquide. On peut doser l'ozone dans les ultraviolets à une longueur d'onde $\lambda = 250 \text{ nm}$, en désorbant à -100°C , l'ozone retenu à -180°C .

+ dosage par chimiluminescence :

Au cours de la réaction de l'ozone avec les composés éthyléniques (page 7), il y a libération d'une certaine quantité d'énergie sous forme de photons. Il est ainsi possible de doser l'ozone au moyen d'un photomultiplicateur.

CHAPITRE 4. UTILISATIONS DE L'OZONE

A. LA SYNTHESE INDUSTRIELLE :

L'ozone, comme il a été dit précédemment, est un puissant agent oxydant, qui réagit avec les oléfines insaturés, pour former, après dissociation d'un ozonide instable, un aldéhyde ou un acide. Cette méthode a été largement utilisée dans la synthèse industrielle de ces composés et avait reçu le nom d'ozonolyse. Elle est actuellement en grande partie abandonnée, car les ozonides sont des composés très instables et certains d'entre eux présentent des risques sérieux d'explosion. On utilise encore l'ozone à grande échelle pour la synthèse de l'acide pélargonique à partir de l'acide oléique ; cette méthode permet d'obtenir un composé beaucoup plus pur qu'avec d'autres agents oxydants comme l'acide chromique (38) (67).

L'ozane peut encore parfois être utilisée pour la synthèse de la cortisone ou de certaines hormones stéroïdiennes.

B. LA FABRICATION DES PARFUMS :

L'ozone a été utilisé dans la synthèse d'un certain nombre de parfums : héliotrope, camphre artificiel. (50). La première utilisation commerciale de l'ozonolyse a été pour la fabrication de la vanilline, synthétisée à partir de l'iso-génol. De même on peut fabriquer l'anéthol par action de l'ozone sur l'aldéhyde anisique (38).

C. L'OZONE COMME AGENT DE BLANCHIMENT ET DE PURIFICATION :

On utilise l'ozone comme agent de blanchiment des fibres

textiles, animales, végétales ou synthétiques : les écheveaux de fibres étant placés sur des wagonnets circulant lentement dans une atmosphère riche en ozone (50).

On l'utilise également pour le blanchiment ou la décoloration de nombreuses autres substances : sucre, pâte à papier, cires, amidon, paille ...

Les propriétés oxydantes de l'ozone sont encore mises à profit pour la purification et la dessiccation des huiles, des essences, des colles, des vernis, des graisses (67). ON l'utilise enfin pour réaliser un vieillissement artificiel du bois.

D. L'OZONE COMME AGENT BACTERICIDE :

Depuis longtemps, on attribue à l'ozone des propriétés bactéricides, bien que ces propriétés soient très contestées et que les rapports à ce sujet soient très discordants (63) (64) (86) (107) (113) (181). Il semble que l'ozone soit peu intéressant dans cette utilisation; en effet il est peu efficace sur le bacille tuberculeux, le bacille diphtérique et le virus polyomyélytique et pratiquement inefficace sur les staphylocoques et les pyocyaniques (221) (261).

On utilise l'ozone pour la stérilisation de l'eau de boisson et des aliments. En ce qui concerne les eaux de boisson, le but recherché est triple : stérilisation, amélioration de la couleur et amélioration du goût. De nombreuses grandes villes s'équipent avec un tel dispositif, ainsi Moscou (181). Dans l'industrie du froid, on utilise beaucoup l'ozone pour la stérilisation des produits congelés car les germes subissent un arrêt total de leur croissance dans les chambres froides contenant 1,5ppm d'ozone (198). Dans l'industrie alimentaire, ces propriétés bactéricides sont encore mises à profit pour la stérilisation des légumes, des fruits, des oeufs, des froma-

-ges.

Ses propriétés bactéricides ont enfin amené l'ozone à être utilisé pour la stérilisation du matériel médical, des salles d'opération, des locaux hospitaliers (223) ; en fait cette utilisation semble des plus discutables, car en présence humaine, il faut atteindre des concentrations très élevées donc toxiques et en ce qui concerne le matériel de chirurgie, l'ozone semble très peu efficace contre les germes multirésistants, et qui posent le plus de problèmes.

E. L'OZONE COMME AGENT DESODORISANT :

La découverte d'une action désodorisante de l'ozone a provoqué une multiplication des générateurs d'ozone ou ozonisateurs : (5) (124) la découverte de cet appareil en revient à Berthelot ; le principe en est de fabriquer de l'ozone à partir de l'oxygène contenu dans l'air, sur lequel on fait passer une effluve électrique. Il est indispensable d'utiliser une atmosphère d'oxygène aussi pur que possible pour éviter la formation d'oxydes d'azote (50).

Les ozonisateurs ont fait l'objet de nombreux usages domestiques : désodorisation des appartements, des bureaux, des cuisines (224). On les utilise également dans les locaux industriels où les mauvaises odeurs posent un problème particulier : tannerie, fromagerie, blanchisserie ...

En pratique, les ozonisateurs sont souvent utilisés dans le but de stériliser et de désodoriser l'atmosphère. Il convient sans doute de distinguer ces deux utilisations, car pour obtenir une stérilisation dont l'efficacité demeure encore douteuse, il faut atteindre des concentrations beaucoup plus fortes que celles nécessaires

à la désodorisation.

F. LA DESTRUCTION DU MONOXYDE DE CARBONE :

On avait signalé que l'ozone pouvait accélérer la dissociation du monoxyde de carbone. En fait, cette propriété n'a pu être mise à profit, car, aux concentrations habituellement rencontrées d'ozone dans l'atmosphère, la dissociation du monoxyde de carbone est très lente et donc peu intéressante sur le plan pratique ; pour obtenir une dissociation plus rapide, il faut atteindre des concentrations beaucoup trop élevées et posant alors des problèmes toxiques (50).

G. L'OZONOTHERAPIE :

Au fil des années, de nombreuses propriétés ont été attribuées à l'ozone et ont fait l'objet d'applications thérapeutiques réussies (156) :

- action antiparasitaire : sur les oxyures, les trichocéphales, les amibes.
- action analgésique.
- action cicatrisante : utilisée pour le traitement des fistules, des plaies, des ulcérations.

On pourrait même utiliser selon Dérobert, (50), l'ozone par voie intraveineuse ou intramusculaire, mais en fait toutes ces applications n'ont jamais reçu de confirmation scientifique.

L'ozone, enfin, est utilisé en art dentaire pour la stérilisation et l'assèchement des canaux radiculaires dentaires (88) (98).

DEUXIEME PARTIE : TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 5. L'INTOXICATION EXPERIMENTALE AIGUE CHEZ L'ANIMAL

Nombreuses sont les publications concernant la toxicité de l'ozone chez l'animal, mais du fait des grandes différences de sensibilité des espèces animales utilisées, il convient de les interpréter en fonction du cadre de l'expérimentation.

A. ETUDE CLINIQUE :

Les signes cliniques et les désordres fonctionnels observés chez l'animal au cours des intoxications aiguës par l'ozone sont très variables selon la dose utilisée et la durée de l'exposition.

1. les signes pulmonaires :

Jaffe (132) a colligé les résultats de différentes expérimentations animales, portant sur la toxicité pulmonaire de l'ozone ; en effet, au cours de cette intoxication, les signes observés sont essentiellement d'ordre respiratoire : accélération du rythme respiratoire et diminution de l'amplitude des mouvements ventilatoires (au bout de 15 mn avec 0,4 ppm chez la souris), diminution de 25% de la DLCO et de 10% de la capacité vitale (avec 0,6-0,8 ppm pendant 2 h chez la souris et le cobaye), signes d'oedème aigu du poumon (avec 1 ppm pendant 4 h chez la souris), mort de plus de 60% des animaux d'expérience (avec 1 ppm pendant 6h chez la souris). Les travaux effectués chez le chat (265) confirment ces résultats, toutefois avec des concentrations plus élevées du fait de la moindre sensibilité de cet animal.

Vaughan et coll. (258) ont, de leur côté, étudié les effets cardio-pulmonaires aigus provoqués par l'ozone chez le chien anesthésié : les concentrations d'ozone utilisées étaient très importantes puisque de l'ordre de 40-50 ppm. Ils ont observé que ces chiens conservaient une respiration spontanée pendant une à deux minutes, puis présentaient de façon brutale, une apnée, accompagnée de bronchoconstriction, d'hypotension, de bradycardie, évoquant un réflexe vagal. Cette apnée dure environ une minute et la reprise spontanée de la respiration est marquée de grands mouvements ventilatoires anarchiques.

Outre le réflexe vagal évoqué par ces auteurs, on peut penser à une libération d'histamine provoquée par l'ozone, exception faite de la bradycardie qui ne correspond pas à ce mécanisme.

2. pathologie non pulmonaire :

Alors que la toxicité aiguë pulmonaire de l'ozone est bien documentée, les publications concernant la toxicité aiguë non pulmonaire de l'ozone sont beaucoup moins nombreuses.

Veninga et coll. (260) ont étudié les effets extra-pulmonaires observés chez la souris après inhalation d'ozone à une concentration de 0,2 ppm pendant deux heures : ils ont observé une rapide augmentation des transaminases sériques (notamment des SGPT), qui dépasse de 40% les valeurs témoins, une augmentation du taux hépatique de l'acide ascorbique et enfin une diminution de 30% du nombre des lymphocytes.

Jaffe (132) a, lui, démontré que les globules rouges de souris exposées à 0,3 ppm d'ozone pendant 30 minutes prenaient un aspect sphérique.

3. dose létale 50% chez l'animal :

Stokinger (239) a tiré de ses études expérimentales des doses létales 50% chez l'animal : de 3,6 à 4,1 ppm chez la souris, de 3,6 à 6,4 ppm chez le rat, de 9,1 à 12,1 ppm chez le cobaye, estimations faites après une exposition de 4 heures.

Pour Svirbely et coll. (243), la dose létale 50 est plus élevée : 6,8 ppm chez la souris, 8,2 ppm chez le rat.

B. ETUDE NECROPSIQUE :

Les constatations nécropsiques chez l'animal après intoxication aiguë par l'ozone montrent essentiellement une atteinte de l'appareil cardiopulmonaire (17) (20) (81) (126) (178) (234) (270) :

1. étude macroscopique :

+ les poumons :

Les poumons ont un aspect congestif. A la coupe, on retrouve une alternance de zones de condensation et de zones d'infiltration hémorragique, prédominant au niveau des bases.

+ la plèvre :

On retrouve parfois dans les cavités pleurales, la présence d'exsudat séro-hémorragique en petite quantité.

+ le coeur :

On peut noter une nette dilatation des cavités cardiaques.

2. étude microscopique :

+ les poumons :

Le parenchyme pulmonaire est inhomogène, présentant une alternance de zones de pneumonie réticulée hypertrophique et de zones de dilatation. L'aspect des parois alvéolaires est variable : épaissement histiomonocytaire ou dilatation.

Il existe un oedème très important, parfois hémorragique des plages d'alvéolite associées à une rupture de la membrane alvéolocapillaire. Les capillaires pulmonaires sont très altérés et dilatés.

+ la plèvre :

Les espaces sous-pleuraux sont congestifs et oedémateux. La plèvre est le siège d'une réaction inflammatoire.

+ le pancréas :

Au niveau du pancréas exocrine, on retrouve des altérations fonctionnelles : dilatation des acini, dont certains présentent un aspect dégénératif.

+ les reins :

Les reins sont congestifs et à leur niveau, on note une importante vasodilatation capillaire.

+ la rate :

La rate est le siège d'une surcharge hémossidérinique Parls positive, traduisant peut-être une destruction globulaire ac-

-crue.

Ces lésions évoquent celles que l'on peut retrouver au cours du choc, et seraient donc compatibles avec l'hypothèse d'un choc histaminique observé au cours de l'intoxication aiguë par l'ozone.

CHAPITRE 6. L'INTOXICATION EXPERIMENTALE CHRONIQUE CHEZ L'ANIMAL

La pollution atmosphérique urbaine dans laquelle l'ozone joue un grand rôle, prend un caractère de plus en plus préoccupant si bien que les études expérimentales portant sur la toxicité chronique de l'ozone sont assez nombreuses.

A. ETUDE CLINIQUE :

Stokinger et coll. (239) ont particulièrement étudié ce problème : pour ce faire, ils ont exposé quatre espèces animales différentes (souris, rat, cobaye et chien) à une concentration de 0,1 ppm d'ozone. Ils notent une nette diminution de vie chez le rat et le cobaye. Seuls les rats présentaient un retard pondéral par rapport aux témoins. Aucune atteinte oculaire n'a été rapportée. Les petits animaux (et eux seuls) présentaient une atteinte pulmonaire à type de bronchite chronique.

MacDonnell et coll. (278) ont étudié le taux de mortalité chez le cobaye exposé à l'ozone : ils ont observé une augmentation de 20% de la mortalité au bout de 35 semaines à une concentration de 0,1 ppm, une augmentation de 60% pour la même durée d'exposition mais sous 0,2 ppm et une mortalité de 100% au bout de 11 semaines sous 0,25 ppm.

Hattaway et Coll. (118) ont montré l'existence d'une alcalose respiratoire en rapport avec une hyperventilation chez des rats exposés cinq jours par semaine pendant 18 semaines à 1,15 ppm. Stokinger (239) retrouve une pneumopathie chronique avec fibrose et

emphysème chez des cobayes soumis à 1 ppm six heures par jour, cinq jours par semaine pendant 62 semaines.

Atwal et coll. (7) ont montré l'existence d'une atteinte parathyroïdienne chez des lapins après l'inhalation de 0,75 ppm pendant 8 heures sans signes cliniques.

Brinkman et coll. (24) ont montré que l'ozone potentialisait l'action des rayons X expliquent ainsi la plus grande fréquence des adénomes du poumon chez l'animal d'expérience, et les lésions myocardiques histologiques observées chez l'animal d'expérience.

Pour Veninga (260), l'ozone aurait également une action tératogène, qui n'est toutefois pas confirmée par d'autres auteurs, apparemment.

Stokinger enfin (239) a observé un vieillissement prématuré chez les animaux de laboratoire exposés pendant très longtemps à l'ozone.

B. ETUDE NECROPSIQUE :

De même qu'à la suite d'une intoxication aiguë, les principales constatations nécropsiques suivant une intoxication chronique par l'ozone portent sur l'appareil respiratoire : (3) (82) (187) (203) (204) (226) (233) (234) (270) :

1. étude macroscopique :

Les poumons sont modérément congestifs, sans aucune zone de condensation parenchymateuse. La plèvre est libre de tout épanchement. Il existe une certaine organisation des lésions oedémateuses, caractéristiques de l'intoxication aiguë : les lymphatiques sont dilatés, les fibres musculaires hyperplasiées, avec infiltration de collagène.

2. étude microscopique :

+ les poumons :

Les lésions observées traduisent le caractère chronique de l'irritation provoquée par l'ozone et l'organisation cicatricielle des lésions inflammatoires.

L'épithélium bronchique prend un aspect atrophique par endroit et peut être le siège de métaplasie malpighienne. Au niveau du parenchyme pulmonaire, on retrouve des zones d'alvéolite. Il y a peu de ruptures de la membrane alvéolo-capillaire, l'aspect prédominant étant celui de l'atrophie.

Dans l'intoxication chronique, il ya peu de phénomène exsudatif et l'on observe surtout des signes de réparation cicatricielle : de nombreux capillaires sont collabés ou remplacés par des fibres collagène ou des fibroblastes.

Le mésothélium pleural est en général peu modifié.

+ le pancréas :

Comme dans l'intoxication aiguë, les acini sont très dilatés, quoique plus modérément. On peut observer un oedème conjonctif interlobaire.

+ le foie :

Classiquement le foie est peu modifié : on note seulement un aspect congestif des espaces centro-lobulaires, mais aucun signe de dégénérescence cellulaire. Pour Veninga (260), il y aurait également une surcharge adipeuse du foie assez importante, notamment chez la souris.

+ les parathyroïdes :

Atwal et coll. (8) ont observé des atteintes inflammatoires des parathyroïdes chez des lapins exposés de façon chronique à des concentrations d'ozone de l'ordre de 0,75 ppm. Les signes histologiques observés rappellent ceux que l'on peut voir au cours de processus immunologiques : prolifération capillaire, infiltration leucocytaire, oedème interstitiel, atrophie des mitochondries ...

+ les reins :

Ils présentent quelques altérations : zones d'infiltration histiomonocytaire interstitielle, épaississement de la capsule de Bowman, cylindres hyalins, toutes altérations très inconstantes.

+ le système hématopoïétique :

Il existerait une diminution de la résistance osmotique des globules rouges au cours de l'intoxication chronique par l'ozone (97). Cette hémolyse accélérée expliquerait la présence d'une surcharge hémossidérinique au niveau de la pulpe rouge de la rate. De même; Menzel et coll. (167) ont montré que la présence de corps de Heinz dans les hématies de souris exposées pendant 48 heures à 0,85 PPM.

+ le myocarde :

Brinkman et coll. (24) (25) croient en un pouvoir radio-mimétique de l'ozone qui expliquerait, selon eux, les lésions myocardiques parfois observées : altérations nucléaires des fibres myocardiques sous forme de rupture de la membrane nucléaire et de l'expulsion du noyau à l'extérieur de la fibre myocardique.

CHAPITRE 7. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION PAR L'OZONE

On ne connaît pas de façon précise le mécanisme par lequel agit l'ozone. Toutefois, un certain nombre de travaux expérimentaux, encore fragmentaires parfois, apportent quelques lumières permettant d'approcher ce problème.

A. ASPECT PHYSIOLOGIQUE :

1. action de l'ozone sur la fonction respiratoire :

Plusieurs auteurs ont mis en évidence les modifications de la fonction respiratoire induites par l'inhalation d'ozone (51) (52) (40) (224).

Goldsmith et coll. (91) chez des volontaires, ont montré qu'une exposition de deux heures à une atmosphère contenant 0,5 ppm d'ozone provoquait une diminution de la DLCO (capacité de diffusion de l'oxyde de carbone), une diminution du V.E.M.S (volume expiratoire maximum par seconde) et une augmentation de l'élasticité pulmonaire, signes régressant en une heure. Il existe de grandes variations individuelles, et pour ces auteurs, les modifications observées ne sont pas différentes de celles observées chez un sujet qui vient de fumer une cigarette. (114).

Young et coll. (278) ont montré également chez des volontaires, qu'après une exposition de deux heures à une atmosphère contenant 0,8 ppm d'ozone, il y avait une diminution de 25% de la DLCO, une diminution significative du VEMS, troubles ne récupérant selon eux qu'en 24 heures.

Plusieurs auteurs (11) (274) ont montré que, chez l'animal, l'inhalation d'ozone était suivie d'une augmentation de l'élasticité pulmonaire, ces auteurs invoquant une interaction mal définie avec le surfactant pulmonaire, pour expliquer cette distension alvéolaire. Toutefois, Franck et coll. (78) pensent que cette distension est en fait provoquée par l'oedème pulmonaire qu'induit l'ozone (en effet, les capillaires pulmonaires et la membrane alvéolocapillaire sont particulièrement sensibles à l'ozone).

2. action de l'ozone sur les paramètres visuels :

Lagerwerff (146) (146) a particulièrement étudié les répercussions de l'inhalation d'ozone sur les paramètres visuels chez des volontaires. Il a retrouvé une importante diminution de l'acuité visuelle, une augmentation modérée, mais significative, de la vision périphérique, des troubles de la vision binoculaire, une altération minime de la vision des couleurs. Ces troubles apparaissent après une exposition de 3 heures à 0,2 ppm et s'accroissent nettement au-delà de 0,35 ppm.

3. action de l'ozone sur les muqueuses naso-oro-pharyngées :

Kulle et coll. (143) ont montré que l'inhalation d'ozone chez l'animal provoquait une augmentation de la sensibilité des muqueuses naso-oro-pharyngées à divers agents irritants, notamment l'alcool amylique. Cette hypersensibilité se traduit par une hypersécrétion de mucus dans les voies nasales et aériennes supérieures.

4. pouvoir radiomimétique de l'ozone :

Brinkman et coll. (24) avaient évoqué une action radiomimétique de l'ozone, c'est-à-dire reproduisant l'action des radiations. On sait que l'ozone peut réagir avec certaines substances organiques pour former des radicaux libres. Fetner (76) a montré que l'exposition des graines d'une plante, *Vicia faba*, à une atmosphère contenant de l'ozone provoquait des lésions chromosomiques identiques à celles provoquées par les rayons X. Toutefois, certains auteurs nient la réalité de ce pouvoir radiomimétique de l'ozone (238).

5. histamine et ozone :

Easton et coll. (61) ont montré que la mortalité est plus importante chez un lot de cobayes exposés auparavant à l'ozone et à qui l'on a injecté en sous-cutané de l'histamine, par rapport à un lot témoin de cobayes ayant reçu de l'histamine sans exposition à l'ozone. Inversement, un lot de cobayes ayant reçu de l'histamine par voie sous-cutanée est plus sensible à l'inhalation de l'ozone qu'un lot de cobayes exposés à l'ozone sans histamine.

Le mécanisme exact de cette interaction n'est pas clairement élucidé (74), mais certains auteurs ont invoqué une libération d'histamine endogène provoquée par l'ozone ce qui concorderait assez bien avec les constations expérimentales et nécropsiques, compatibles avec un choc histaminique par bien des aspects.

B. ASPECT IMMUNOLOGIQUE :

Stokinger et coll. (238) ont évoqué la possibilité d'un aspect immunologique dans l'intoxication par l'ozone. En effet, l'inhalation d'ozone chez le lapin s'accompagne d'une augmentation du taux

des anticorps circulants. Ils montrèrent également que l'ozone est capable d'altérer la structure de certaines protéines, notamment des albumines, pouvant ainsi expliquer une éventuelle action antigénique. Scheel et coll. (226) ont montré que cette altération de la structure protéique s'expliquait par une modification au niveau du noyau aromatique de la tyrosine, acide aminé dont est riche l'albumine.

Atwal et coll. (7), de leur côté, ont montré l'existence d'une atteinte parathyroïdienne chez le lapin, dont l'aspect anatomopathologique évoque un processus immunologique.

La signification de ce processus immunologique possible est mal connue ; pour Stokinger (238), elle n'expliquerait pas les lésions pulmonaires histologiques observées et son rôle éventuel dans le phénomène de tolérance observé chez l'animal reste incertain.

C. ASPECT BIOCHIMIQUE :

Il existe un certain nombre de données expérimentales qui permettent de comprendre au moins en partie les mécanismes d'action possibles de l'ozone.

1. action sur les lipides insaturés :

Une partie des effets toxiques de l'ozone est due à son action sur les membranes cellulaires, provoquant une modification de perméabilité (244). En effet, l'ozone est particulièrement avide de liaisons insaturées, ce qui fait des lipides insaturés présents en grande quantité dans les membranes cellulaires une cible de choix. (10) (97) (214).

De nombreux auteurs considèrent cette oxydation des lipides insaturés ("lipid. peroxydation") comme le mécanisme fondamental expli-

-quant la toxicité de l'ozone (167). Cette oxydation a, en effet, des conséquences très importantes : gonflement puis lyse des mitochondries, des microsomes et des lysosomes. Le même phénomène s'observe au niveau des globules rouges (27) (28) (92) (167) : on a pu retrouver chez l'animal une hémolyse importante, des corps de Heinz dans les hématies et même une méthémoglobinémie.

2.action sur les groupements sulfhydryles :

L'ozone est très réactif avec les groupements sulfhydryles, notamment du glutathion et de la cystéine (177). On voit d'ailleurs au cours d'une exposition aiguë à l'ozone, une perte d'activité des enzymes riches en ces groupements, ce qui correspond bien à une oxydation des groupements sulfhydryles (48) (49). Cette action au niveau des groupements sulfhydryles n'explique pas tout car le nitrate de peroxyacétyle qui a la même affinité, ne provoque pas les mêmes symptômes que l'ozone au cours d'une intoxication aiguë.

3.modifications chimiques tissulaires dans le poumon :

Büll et coll. (29) ont montré qu'il existait une interaction entre l'ozone et les protéines tissulaires. Il peut ainsi se former des liaisons anormales entre les protéines ce qui peut aboutir à un bouleversement de l'architecture normale du poumon.

On sait, en effet, qu'il existe une substance lipido-protéique le surfactant, entre les membranes basales de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium capillaire, et que toute altération de ce surfactant provoque des anomalies de diffusion de l'oxygène, ce qu'on a confirmé les expériences menées chez des hommes volontaires (91), montrant une diminution de la DLCO, qui mesure la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire.

La destruction du surfactant provoque également une diminution de la flexibilité des fibres élastiques alvéolaires (ce que traduit la distension des alvéoles), cette destruction du surfactant associée à des liaisons anarchiques entre les protéines expliquant les lésions histologiques observées.

La destruction du surfactant explique enfin le rôle favorisant des infections sur la toxicité de l'ozone et inversement le rôle favorisant de l'intoxication par l'ozone vis-à-vis des infections pulmonaires.

4. action sur les mitochondries :

Les protéines contiennent de grandes quantités de lipides insaturés dans leurs membranes lipo-protéiques, et l'on sait que l'ozone est particulièrement susceptible de les oxyder.

On a décrit les modifications ultrastructurales importantes que l'on peut voir au niveau des mitochondries après action de l'ozone : elles sont diminuées de taille, apparaissent gonflées, plus denses et vacuolisées, ce qui traduit une souffrance importante.

A ces modifications structurales, correspondent des altérations importantes d'ordre fonctionnel : aussi bien in vitro qu'in vivo, Mustafa et coll. (180) ont montré d'importantes perturbations du métabolisme mitochondrial : il y a une inhibition des chaînes respiratoires et de la phosphorylation oxydative, alors que la perméabilité membranaire, mitochondriale est augmentée.

Il semble que l'ozone agisse sur la chaîne respiratoire au niveau des déshydrogénases, enzymes qui contiennent des groupements sulfhydryles (48). Il a été montré également qu'il y avait une diminution des groupements thiols dans la mitochondrie après action de l'ozone, ar-

-gument supplémentaire à cette inhibition de la respiration mitochondriale. La perméabilité membranaire est bien modifiée, comme l'ont montré Mustafa et coll. (179) (180) : en effet, normalement le cytochrome C ne traverse pas la membrane mitochondriale, de même que le NADH ; sous action de l'ozone, le cytochrome C traverse la membrane mitochondriale.

Freebairn et coll. (80) ont montré que cette action inhibitrice de l'ozone sur le métabolisme mitochondrial était réversible, en apportant acide ascorbique et/ou glutathion, c'est-à-dire des substances anti-oxydantes.

5.action sur les acides nucléiques :

+ au niveau des poumons :

L'exposition à l'ozone est suivie de profondes altérations des acides nucléiques (178), altérations qui sont différentes selon qu'il s'agit d'ADN ou d'ARN.

En ce qui concerne l'ARN, on observe une augmentation rapide pendant la première heure d'exposition, puis une diminution jusqu'à la quatrième heure, le taux revenant normal à la 24e heure.

L'ADN est différemment modifié : on note une diminution jusqu'à la quatrième heure, puis une remontée très rapide à la normale vers la sixième heure.

On peut ainsi interpréter les résultats (178) (183) : pendant la première phase d'agression aiguë, il se produit un gonflement cellulaire et une réaction inflammatoire (ce qui correspond à l'augmentation de la production d'ARN) suivis d'une dilution de l'ARN et de l'ADN. Dans un dernier temps, les acides nucléiques sont à nouveau rapidement synthétisés, ce qui coïncide avec la réaction leucocytaire

que l'on peut observer au niveau du poumon.

+ au niveau du foie :

Les modifications des acides nucléiques au niveau du foie sont tout à fait comparables à celles que l'on observe au niveau du poumon. Selon Scheel et coll. (178), elles traduisent une stimulation de la synthèse protéique provoquée par l'oedème.

6. action sur les systèmes enzymatiques :

+ au niveau du poumon :

Deux substances sont particulièrement susceptibles d'être altérées, le glutathion et la succinyldéshydrogénase (33) (34) (178). D'ailleurs, la quantité de glutathion contenue dans le poumon de souris est très diminuée après inhalation d'ozone. Selon Scheel et coll. (178), le shunt des pentoses, utilisant la glucose-6-phosphate déshydrogénase et la glutathion-réductase pourrait maintenir l'intégrité cellulaire, selon un phénomène de "tolérance" induite par une exposition antérieure sans pour autant en préciser le mécanisme.

L'activité des phosphatases alcalines et de la 5-nucléotidase est diminuée après une exposition à l'ozone (183). Cette diminution est proportionnelle à la concentration d'ozone de l'air inhalé. En fait, c'est uniquement la fraction pulmonaire des phosphatases alcalines qui est fortement diminuée, car on observe par contre une nette augmentation de l'activité de la fraction sérique magnésium-activée, augmentation interprétée comme traduisant une accélération de la synthèse des acides nucléiques en rapport avec un pro-

-cessus de réparation après l'agression.

Goldstein et coll. (98) ont enfin, rapporté une nette diminution de l'ordre de 40 à 60% de l'activité du cytochrome 450, dans les cellules pulmonaires de lapins exposées à l'ozone.

+ au niveau du foie :

Veninga et coll. (260) ont retrouvé, chez la souris, après une inhalation d'ozone pendant deux heures, une nette élévation des transaminases sériques. Cette élévation est parallèle à la concentration d'ozone inhalée. Il existe également une élévation parallèle du taux hépatique d'acide ascorbique. Ces auteurs pensent que l'acide ascorbique joue un rôle protecteur contre l'intoxication par l'ozone, expliquant son mécanisme d'action par un antagonisme vis-à-vis de l'histamine endogène libérée par l'ozone. Ce rôle protecteur a été ensuite confirmé par les travaux de Matzen (162).

+ au niveau du pancréas :

A la suite d'une exposition à l'ozone, on observe une diminution de l'activité de la ribonucléase pancréatique (177).

CHAPITRE 8. LES FACTEURS MODIFIANT LA TOXICITE DE L'OZONE

Tous les auteurs ne sont pas encore unanimes sur le risque réel que fait encourir l'inhalation d'ozone, qu'elle soit aiguë ou chronique. Ces divergences trouvent peut-être une explication dans l'existence de nombreux facteurs venant modifier la toxicité de l'ozone.

A. L'EFFORT PHYSIQUE :

C'est un des facteurs primordiaux, qui a été mis en évidence par Stokinger (240). Il a soumis des souris à une atmosphère contenant 1 ppm d'ozone. Normalement cette concentration n'est pas létale et ne provoque d'ailleurs que très peu de troubles à la souris. Mais ces souris furent placées dans une cage tournante, respirant toujours la même quantité d'ozone. La cage tournait à raison de 7 tours par minute, 15 minutes par heure et au total pendant 6 heures. Au bout de ces six heures d'expérience, tous les animaux soumis à l'effort physique étaient morts lorsqu'ils étaient soumis à l'inhalation d'ozone alors que les témoins respirant une atmosphère normale étaient encore tous vivants, ce qui élimine la possibilité d'une mort par épuisement, et que tous les témoins inhalant de l'ozone mais sans effort physique étaient eux aussi tous vivants.

Cette même expérience fut répétée chez d'autres espèces animales avec les mêmes résultats. L'effort physique semble donc aggraver les risques de l'inhalation d'ozone et l'on peut se demander si ce n'est pas par le biais de la polypnée induite par l'effort qui aug-

-mente ainsi la quantité d'ozone qui arrive au niveau du poumon, un des organes-cible de l'ozone.

B. TOLERANCE A L'OZONE :

Stokinger et coll. (240) ont également mis en évidence un curieux phénomène : lorsqu'ils prenaient les souris témoins de l'expérience précédente, qui avaient inhalé de l'ozone mais sans être soumises à l'épreuve de la cage tournante, et qu'ils les plaçaient ensuite dans cette cage tournante, ils trouvaient contrairement à toute attente une mortalité inférieure à celle retrouvée lors de la première expérience.

Cette mortalité est même inversement proportionnelle à la durée de l'exposition précédente à l'ozone : ainsi des animaux exposés pendant 90 heures, survécurent tous à trois épreuves de la cage tournante, faites chacune à un jour d'intervalle. Pour confirmer cette expérience, ils placèrent dans la cage en même temps, des animaux ayant déjà été exposés à l'ozone et d'autres ne l'ayant jamais été : dans tous les cas, seuls les animaux ayant déjà été exposés survécurent.

Toutefois, cette tolérance n'est que transitoire : elle se prolonge pendant 4 à 6 semaines environ . En effet, si l'on place dans la cage tournante et qu'on les soumet à cette épreuve des animaux ayant été exposés à l'ozone plus de 4 à 6 semaines auparavant, ils ne sont plus protégés (235). Toutefois, pour Matzen, cette tolérance se prolongerait trois mois (48).

L'ingestion d'alcool concomitamment à l'inhalation d'ozone diminue beaucoup ce phénomène de tolérance : en effet, Stokinger

et coll. (235) ont montré que, si l'on donne de l'eau contenant 10% d'alcool éthylique à des rats exposés à 1ppm d'ozone pendant six semaines, les rats succombent lors de l'épreuve de la cage tournante.

Si ce phénomène de tolérance semble accepté par de nombreux auteurs, il est plus difficile d'en appréhender le mécanisme : l'ozone provoque des lésions d'odème et de nécrose cellulaire, du fait de son grand pouvoir oxydant, et l'on peut difficilement admettre que son action soit différente lors d'une seconde exposition, toutefois est-il possible d'envisager une altération telle de la membrane alvéolaire, qu'elle ne réponde pas à une seconde agression (161). On pourrait peut-être incriminer également un mécanisme immunologique, l'ozone se liant à des protéines. On a même évoqué la possibilité de récepteurs "spécifiques" de l'ozone au niveau des poumons et qu'il détruirait lors d'une première inhalation.

Deux autres faits doivent être tenus en lignes de compte : cette tolérance ne semble survenir qu'à la suite d'une exposition aiguë, puisqu'au cours des expositions chroniques se produisent des lésions pulmonaires et donc aucun phénomène de tolérance. D'autre part, l'ozone provoque une tolérance vis-à-vis d'autres substances oxydantes : oxydes d'azote, peroxyde d'hydrogène, alphanaphtylthiourée. Cette tolérance serait d'ailleurs réciproque et certains auteurs ont proposé l'utilisation de l'A.N.T.U. pour se protéger de l'ozone, au moins expérimentalement (65).

Ce phénomène de tolérance ne semble l'apanage que des espèces animales puisqu'aucun phénomène de cet ordre n'a, semble-t-il, été décrit chez l'homme.

C. LE SEUIL DE PERCEPTION PAR L'ODORAT :

Il existe de grandes variations individuelles dans la valeur

du seuil limite de perception et même d'irritation en ce qui concerne l'ozone. On imagine ainsi facilement les conséquences que cela peut avoir sur le retrait plus rapide ou non de la personne exposée à une atmosphère contenant de l'ozone.

D. IMPORTANCE DE L'AGE :

Chez l'animal de laboratoire, Stokinger et coll. (235) ont montré que la résistance augmente très rapidement avec le vieillissement de l'animal d'expérience. Brinkman et coll. (24) confirmèrent cette observation en retrouvant une mortalité très élevée chez des souriceaux nouveau-nés exposés à 0,2 ppm d'ozone 7 heures par jour pendant trois semaines. On peut encore ici invoquer le rôle du rythme respiratoire qui est plus rapide chez le nouveau-né que chez l'adulte.

E. LES INFECTIONS PULMONAIRES :

Toutes les atteintes infectieuses pulmonaires potentialisent les effets toxiques de l'ozone. (205); c'est ce qu'ont montré chez les rongeurs, des expériences menées avec une exposition à une concentration de 1 ppm d'ozone. Chez les animaux porteurs d'infection pulmonaire, la mortalité était beaucoup plus élevée que chez les animaux témoins, indemnes de telle infection (235).

On peut d'ailleurs penser que cette interaction est réciproque et que l'ozone favorise, de par les destructions qu'il engendre, une plus grande fragilité du poumon vis-à-vis des agressions microbiennes.

F. LES EXPOSITIONS INTERMITTENTES :

Si l'on expose des animaux alternativement à une atmosphère contenant de l'ozone pendant une demi-heure, puis à une atmosphère n'en contenant pas pendant la même durée et qu'on répète cela un certain nombre de fois, on s'aperçoit que la mortalité est plus faible chez ces animaux d'expérience que chez des témoins exposés en continu à la même concentration d'ozone(235). Cette observation mérite sans doute d'être confirmée chez l'homme, mais présenterait un intérêt de prévention lors de l'utilisation de l'ozone en sa présence.

TROISIEME PARTIE : TOXICOLOGIE CLINIQUE

CHAPITRE 9. ETIOLOGIE DES INTOXICATIONS

Si l'ozone est un constituant naturel de l'atmosphère, il peut être produit à des concentrations dangereuses pour les personnes exposées, dans un grand nombre de circonstances :

A. LA SOUDURE A L'ARC :

La plupart des observations d'intoxication par l'ozone chez l'homme ont été décrites chez des soudeurs à l'arc (57) (58) (75) (113) (132) (183).

On a démontré qu'il se formait d'importantes quantités d'ozone lors de la soudure à l'arc en effet. C'est d'ailleurs la soudure sous atmosphère d'argon qui est responsable de la plus grande production d'ozone (79) et cette production est plus importante pour la soudure de l'aluminium que pour les autres métaux (230). Frant et coll. (58) ont retrouvé la présence d'ozone à plus d'un mètre du bouclier de soudure et ils ont même retrouvé une concentration de 300 ppm à 90 cm du bouclier, bien qu'en fait, ce taux soit très inhabituel.

Kleinfeld et coll. (141) ont décrit 3 cas de pneumopathies graves chez des soudeurs exposés à des concentrations de l'ordre de 9 ppm pendant 3 à 14 jours. Plusieurs auteurs ont rapportés des observations de soudeurs exposés de façon chronique à des concentrations d'ozone comprises entre 0,3 et 0,8 ppm, et présentant une irritation pharyngée et une constriction rétrosternale douloureuse (58).

La soudure représente donc un risque réel d'intoxication par l'ozone.

B. L'EQUIPEMENT ELECTRIQUE A HAUT VOLTAGE :

Tous les appareils électriques marchant avec un haut voltage sont capables de provoquer la formation d'ozone : c'est le cas notamment des appareils à rayons X (laboratoires d'électroradiologie), des spectrographes, des lampes à quartz, des tubes de néon, des appareils électriques que l'on retrouve par exemple dans une voiture(132).

Le risque est particulièrement grand dans les laboratoires d'électroradiologie où les appareils producteurs d'ozone sont particulièrement nombreux, où la ventilation est souvent défectueuse du fait de l'obligation de travailler dans l'obscurité.

Les lignes à haute tension représentent également un risque potentiel pour les populations habitant juste sur leur passage.

C. LES VOLS AERIENS MODERNES :

L'apparition sur le marché de l'aviation commerciale d'avions de plus en plus performants, volant à des altitudes de plus en plus élevées, va probablement poser des problèmes en ce qui concerne l'ozone du moins : en effet, ces avions, volent maintenant à des altitudes comprises entre 10.000 et 20.000 m, ce qui correspond aux basses couches de la stratosphère et justement celles qui sont les plus riches en ozone. Il paraît possible que, malgré la pressurisation et la ventilation correctes des cabines de pilotage et de passagers, on puisse rencontrer des concentrations d'ozone suffisamment élevées pour provoquer des manifestations toxiques (15)(37)(133)(145)(146)161).

Young et coll. (277) ont ainsi retrouvé des concentrations

de l'ordre de 0,5 ppm dans la cabine de pilotage de gros avions commerciaux (DC-10).

D. LES GENERATEURS D'OZONE :

Les ozoniseurs tendent à se multiplier actuellement. Utilisés pour la stérilisation des aliments congelés ou du matériel médical par exemple, ils ne posent pas de problème toxique, car malgré les concentrations souvent très fortes qui sont utilisées, il n'y a pas d'exposition humaine.

L'usage de ces appareils est toutefois déconseillé par une réglementation sanitaire départementale de la Seine (Paris, imprimerie Nationale, avril 1965, article 28B) qui prévoit l'interdiction de ces appareils.

En fait, les risques réels sont bien souvent encore mal connus (54) et l'on peut penser que ces appareils utilisés à très faibles concentrations pour stériliser et/ou désodoriser en présence humaine, ne font pas encourir grands risques (221) (224); deux points sont importants : il convient tout d'abord de s'assurer de l'absence de production de vapeurs nitreuses lors de la fabrication de l'ozone et d'autre part, une exposition intermittente diminuerait les risques si l'on en croit l'expérimentation animale (235).

E. LES APPLICATIONS TECHNOLOGIQUES :

Les risques encourus lors de l'utilisation de l'ozone à fortes concentrations sont généralement minimales car la prévention s'y exerce de façon efficace. Il existe évidemment toujours un risque potentiel d'intoxication, mais il s'avère en fait très faible, dans la pratique.

F. LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE :

C'est le problème le plus récent posé par l'ozone. Il fera l'objet d'un chapitre particulier.

CHAPITRE 10. L'INTOXICATION AIGUE

A. CLINIQUE :

La toxicité aiguë de l'ozone chez l'homme apendant long-temps, semble-t-il, été sous-estimée : ainsi, Dérobert (50), et Ha-dengue et Fournier (113), considéreraient que l'ozone ne provoquait aucun signe clinique en-dessous d'une concentration de 4 ppm, à la suite d'une exposition de brève durée ; ils signalaient toutefois la possibilité d'une baisse du métabolisme de base de 10 à 20%, ainsi qu'une bradycardie, Seules des concentrations très élevées, de l'ordre de 100 ppm, leur semblaient susceptibles de provoquer des accidents graves.

Des publications plus récentes (132) (183) (199) (261) sont en désaccord avec ces auteurs : il est difficile de dessiner un tableau précis de l'intoxication aiguë par l'ozone chez l'homme, car les troubles observés sont très dépendants de la dose inhalée et de la durée d'exposition ; une exposition de plusieurs heures sera plus dangereuse qu'une exposition de courte durée, même si dans ce dernier cas la concentration est un peu plus élevée.

On peut toutefois essayer de distinguer deux tableaux cliniques en fonction de la gravité des symptômes :

1. les formes légères :

Elles correspondent à l'inhalation d'une atmosphère contenant moins de 1 ppm d'ozone.

Le premier signe à apparaître est une pesanteur rétro-ster-

-nale, sorte de gêne ou de sensation de poids à la partie basse du sternum (67).

Apparaissent ensuite, des signes d'irritation locale : picotement et larmolement des yeux, irritation du nez et de la gorge, sécheresse de la bouche, toux, rhinite, coryza. Ces signes seraient aggravés par la fumée de tabac (113).

On peut encore noter quelques signes généraux et neurologiques non spécifiques : céphalées frontales pulsatiles, asthénie, éventuellement nausées et vomissements.

2. les formes graves :

A partir du tableau clinique précédemment décrit, elles se traduisent par l'apparition de signes de gravité :

+ signes respiratoires et pulmonaires :

Dyspnée progressivement constante, traduisant l'existence d'un bronchospasme, accentuation de l'oppression rétrosternale, qui devient franchement douloureuse, signes d'oedème aigu du poumon, paralysies respiratoires partielles (159)160).

Sur le cliché radiologique du thorax, on peut noter la présence d'opacités, d'images de bronchopneumopathies aiguës ou d'oedème aigu du poumon.

Si une exploration fonctionnelle respiratoire était pratiquée, elle montrerait une diminution du VEMS, de la capacité vitale et du coefficient de diffusion de l'oxygène (81) (138).

+ signes cardio-vasculaires :

Il existe une certaine contradiction en ce qui concerne

les signes cardio-vasculaires observés au cours de l'intoxication : Hadengue et Fournier (113) parlaient de bradycardie, alors qu'il s'agirait plutôt de tachycardie, d'hypotension modérée (129) qu'expliquerait une vasodilatation périphérique. Sont à mettre à part les signes hémodynamiques observés, en rapport avec un oedème aigu du poumon.

+ les signes généraux :

Au cours des intoxications graves, les signes généraux sont beaucoup plus marqués : anorexie, asthénie majeure, baisse de l'état général, avec amaigrissement.

+ signes neurologiques :

On peut observer une irritabilité, des troubles du sommeil (somnolence ou insomnie), des troubles de l'équilibre, (vertiges ataxie), des troubles de la coordination des mouvements, des troubles de l'expression orale, et enfin parfois une obnubilation.

+ autres signes :

. signes hématologiques :

Même à la suite d'une exposition à de faibles concentrations d'ozone, il existe un certain degré de sphérocytose affectant les hématies, avec une accélération de l'hémolyse physiologique sans traduction clinique la plupart du temps. Aucun cas de méthémoglobinémie n'a été décrit chez l'homme, bien qu'elle ait pu être provoquée chez l'animal (92).

. signes rénaux :

Il a été décrit un cas de néphrite aiguë avec protéinurie, cylindrurie, hématurie et leucocyturie (261).

. signes visuels :

Lagerwerff (145) (146) a décrit chez des volontaires soumis à 0,3 ppm d'ozone pendant 3 heures des troubles visuels, marqués surtout par une baisse de l'acuité visuelle accompagnée d'une altération de la vision binoculaire.

Plusieurs auteurs (132) (147) ont essayé de dresser le tableau des signes cliniques observés en fonction de la concentration et si possible de la durée d'exposition :

0,01-0,02 ppm : seuil de perception par l'odorat de la présence d'ozone avec de grandes variations individuelles.

0,05 ppm : apparition des premiers signes d'irritation oculaire et nasale.

0,1 ppm : sécheresse de la bouche, irritation de la gorge et des voies aériennes.

0,3-0,5 ppm pendant 3 heures : baisse de l'acuité visuelle, modification de la vision binoculaire, céphalées, toux, constriction thoracique, sphérocytose.

1 ppm pendant 1 heure : dyspnée, diminution de la DLCO, du VEMS, de la capacité vitale, asthénie marquée.

1,5-2 ppm pendant 2 heures : diminution du coefficient de saturation de l'oxyhémoglobine, troubles de la coordination des mouvements.

4-5 ppm pendant 1 heure : oedème aigu du poumon.

50 ppm pendant quelques minutes : mort.

B. DIAGNOSTIC :

1. diagnostic positif :

Le diagnostic de l'intoxication aiguë par l'ozone est plus ou moins difficile selon les circonstances : en effet, l'interrogatoire apporte les éléments indispensables à l'orientation du diagnostic clinique car les symptômes sont souvent peu caractéristiques ; la découverte d'une exposition professionnelle à l'ozone, d'une utilisation domestique ou d'un problème de pollution sont des éléments d'orientation précieux. L'interrogatoire devra toujours rechercher la notion d'une odeur d'ozone dans l'atmosphère inhalée peu de temps avant l'accident.

2. diagnostic différentiel :

Le problème du diagnostic différentiel est essentiellement d'éliminer les autres causes d'atteinte pulmonaire.

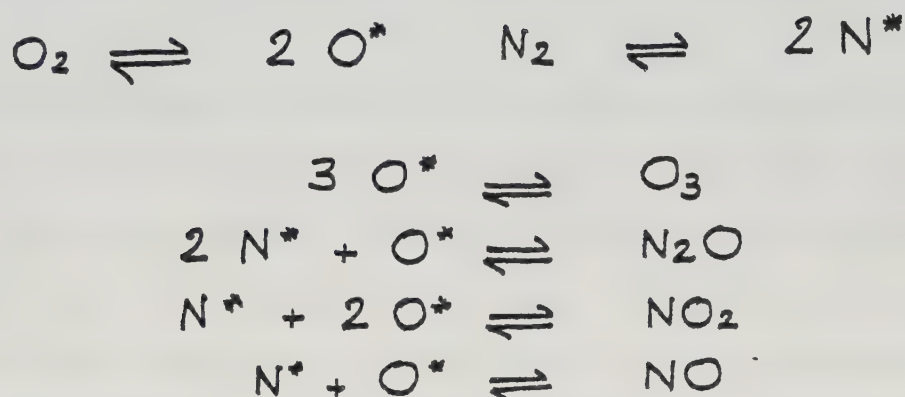
+ les pneumopathies chimiques (159) (160)

les vapeurs nitreuses :

Elles représentent l'étiologie dominante des pneumopathies chimiques ; c'est l'inhalation de protoxyde d'azote (N_2O), de bioxyde d'azote (NO) et de peroxyde d'azote (NO_2).

Le tableau clinique observé est très proche de celui que l'on observe avec l'ozone : irritation oculaire et pharyngée, cyanose et troubles de la conscience traduisant la méthémoglobinémie, oedème du poumon volontiers d'apparition retardée.

Le diagnostic différentiel avec l'intoxication par l'ozone est donc un problème difficile à résoudre d'autant qu'il se forme presque toujours des oxydes d'azote lorsque de l'ozone est formé. On peut en effet schématiser ainsi les réactions chimiques qui interviennent lorsque l'on produit de l'ozone en faisant passer une effluve électrique sur de l'air :



Il est donc très important de ne pas faire passer cette effluve électrique sur de l'air mais sur de l'oxygène aussi pur que possible pour éviter la production d'oxydes d'azote.

Les autres gaz irritants:

Un certain nombre de gaz ou de vapeurs irritantes peuvent provoquer un tableau clinique très voisin : vapeurs d'acide sulfurique, anhydride sulfureux, phosgène, ammoniac. On peut encore citer les vapeurs métalliques (cadmium, manganèse, béryllium).

+ les autres causes de pneumopathies :

Il conviendra bien sûr d'éliminer les autres causes de pneumopathies et de bronchopneumopathies : bronchopneumonie, œdème aigu du poumon, infarctus pulmonaire , embolie pulmonaire, affection grippale ...

C. EVOLUTION :

L'évolution de l'intoxication aiguë par l'ozone est très variable selon l'intensité des troubles observés. En effet, les formes légères régressent spontanément après éviction de l'atmosphère polluée.

Dans les formes graves, le problème est plus complexe car l'œdème aigu du poumon peut survenir de façon retardée (plus de 24 heures). Sous traitement, l'évolution est habituellement favorable et l'évolution n'a pratiquement jamais été mortelle (140) (183).

Les signes respiratoires régressent assez rapidement en quelques jours et les images pulmonaires s'effacent normalement en une à deux semaines. La convalescence est généralement longue avec asthénie, céphalées séquellaires et amaigrissement.

D. TRAITEMENT (6) (47) (67) (175) (264)

1. dans les formes légères :

La simple éviction de l'atmosphère contaminée et un repos de courte durée suffisent en général à permettre une rapide régression de ces formes. Dérobert (50) insiste sur la nécessité d'un repos systématique en cas d'inhalation même légère pour éviter l'ap-

-parition d'u oedème aigu du poumon toujours possible.

2. dans les formes graves :

+ le repos :

Il est nécessaire pour éviter l'apparition de l'oedème aigu du poumon retardé. Il doit être absolu pendant au moins 24 heures.

+ le traitement symptomatique :

On associera au repos :

- . l'oxygénothérapie,

- . les sédatifs légers (benzodiazépines) sachant que morphine et barbituriques sont contre-indiqués du fait de leur action dépressive centrale.

- . les antalgiques mineurs, type aspirine si la douleur rétro-sternale est trop importante. L'association aspirine-prométhazine serait particulièrement intéressante, (183) additionnant les effets anti-inflammatoires de l'aspirine aux effets antihistaminiques de la prométhazine.

- . les aérosols d'adrénaline à 1/1000 en cas de broncho-spasme.

- . les antibiotiques, pour prévenir et/ou lutter contre le risque infectieux.

- . les corticoïdes, peu cités par les différents auteurs auraient sans doute une action intéressante contre le choc histaminique provoqué par l'ozone.

- . en cas d'oedème aigu du poumon, le traitement est as-

-sez décevant : la morphine, ici, est contre-indiquée, les digitales sont superflus car sans effet bénéfique, la saignée serait dangereuse puisque le coefficient de saturation de l'oxyhémoglobine est déjà diminué par l'ozone ; seule la ventilation assistée en pression positive intermittente représenterait un moyen efficace de traitement (144).

+ le traitement spécifique :

L'essentiel du traitement dans l'intoxication aiguë par l'ozone n'est que symptomatique. On peut toutefois à partir de certains travaux expérimentaux rechercher une orientation plus spécifique de la thérapeutique de cette intoxication.

On sait que les effets toxiques de l'ozone sont dus essentiellement à ses propriétés oxydantes, et bien que certains auteurs s'inscrivent en faux (179), il semblerait qu'un certain nombre de substances douées de propriétés anti-oxydantes serait capable de modérer les effets toxiques de l'ozone (159) (183) (193) (215).

. l'acide ascorbique (vitamine C) :

Il a été montré expérimentalement que l'acide ascorbique réalisait une prévention efficace vis-à-vis des effets toxiques de l'ozone chez la souris (44) (162) (171).

Le mécanisme d'action en est mal connu : il s'agirait d'un antagonisme à l'égard de l'histamine endogène libéré sous l'action de l'ozone (61) (259).

On peut donc penser que l'administration de vitamine C chez l'homme pourrait peut-être avoir certains effets bénéfici-

-ques , bien que, semble-t-il, aucune tentative thérapeutique de cet ordre n'ait été réalisée.

. l'alpha-tocophérol (vitamine E) :

Des études chez les animaux de laboratoire ont montré que le taux de vitamine E était nettement abaissé au cours de l'intoxication par l'ozone.(94) (166). L'alpha-tocophérol pourrait également peut-être avoir des effets bénéfiques chez l'homme.

. les autres substances anti-oxydantes :

D'autres substances anti-oxydantes seraient également efficaces, au moins expérimentalement : ainsi le glutathion, le pantothénate, la cystéine, la cystine, la glycine, le glutamate ... (183).

Il serait sans doute intéressant à la suite d'intoxications aiguës par l'ozone de mettre au point des protocoles thérapeutiques visant à utiliser ces différentes substances anti-oxydantes dont l'efficacité potentielle ne repose que sur des arguments expérimentaux, voire même sur des arguments uniquement biochimiques.

CHAPITRE 11. INTOXICATION CHRONIQUE

A. CLINIQUE :

Les signes de l'intoxication chronique à l'ozone n'ont rien de spécifique.

A la suite d'une exposition modérée, les signes se résument à une irritation pharyngée, et nasale, une constriction thoracique, des céphalées frontales, et une atteinte de l'état général, à type d'asthénie, de troubles du sommeil et d'amaigrissement (50) (58) (113). Les signes respiratoires (essentiellement dyspnée) sont très insconstants (50).

Si l'exposition est plus sévère, les signes pulmonaires sont alors prédominants (132) (159) (160) : en effet, l'ozone provoque à long terme une atteinte des bronchioles et des bronches terminales (13). Au point de vue clinique, cette atteinte bronchopulmonaire se traduit par une bronchite chronique avec dyspnée et wheezing. On peut également noter des lésions de fibrose pulmonaire et d'emphysème. Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent un certain degré de syndrome obstructif avec diminution du VEMS, assez nette, alors que la capacité vitale demeure inchangée (132).

Jaffe (132) a dressé le tableau clinique de l'intoxication chronique en fonction de la concentration en ozone de l'air inhalé :

0,5 pp : diminution du VEMS

0,3-0,8 ppm : céphalées, asthénie, irritation de la gorge

constriction thoracique.

0,8-1,5 ppm : sécheresse de la bouche, irritation oculaire et nasale, dyspnée, wheezing.

1 ppm : atteinte bronchopulmonaire chronique.

B. DIAGNOSTIC :

Plus encore que dans l'intoxication aiguë, le diagnostic d'une intoxication chronique par l'ozone est difficile car les symptômes n'ont rien de spécifique et l'on se trouve devant un tableau de bronchopneumopathie que, bien souvent, seule la notion d'une exposition chronique; notamment au cours du travail, permet de rattacher à sa cause.

C. TRAITEMENT :

Le traitement de l'intoxication chronique n'a rien de spécifique. Il repose avant tout sur l'éviction du risque toxique. Le traitement ne peut être que symptomatique, commun à toute bronchopneumopathie chronique.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE INTOXICATION PAR L'OZONE

- 1° repos absolu pendant au moins 24 heures .
- 2° oxygénothérapie.
- 3° sédation légère (l'association Aspirine-Prométhazine semble particulièrement efficace).
- 4° antibiothérapie à large spectre.
- 5° corticoïdes, éventuellement en cas de signes pulmonaires et cardiovasculaires sévères.
- 6° anti-oxydants (à titre "expérimental") :
 - vitamine C : 1 - 4 g/j par voie parentérale
 - vitamine E : 100 - 300 mg/ j per os.
- 7° ventilation assistée en pression positive intermittente si O.A.P.

CHAPITRE 12. PREVENTION

La prévention de l'intoxication par l'ozone est de deux ordres : technique et médical.

A. PREVENTION TECHNIQUE :

1. stockage :

On peut stocker l'ozone dissous dans des fréons, dans une atmosphère froide et à l'obscurité, ce qui en ralentit la décomposition (72) (249).

Ce stockage devra se faire loin de toute substance risquant de réagir avec l'ozone : fer, cuivre, chrome, phosphore, hydrocarbures insaturés, graisses, résines, alcools, éther, soufre ... Il y a, en effet des risques d'explosion.

2. manipulation :

Il convient de manipuler l'ozone à l'abri de toute humidité et loin de toute source de combustion. Des contrôles de l'atmosphère seront effectués dès que la présence d'ozone sera détectée par l'odorat (72).

Les ouvriers appelés à manipuler de fortes concentrations d'ozone ou de l'ozone liquide devront porter des gants. Le matériau utilisé sera de la matière plastique ou de l'amiante car le cuir et le caoutchouc ne résistent pas à l'action de l'ozone (50) (151).

3. exposition :

Un des risques principaux inhérents à la formation d'ozone est la présence d'oxydes d'azote, formés concomittamment, et qui posent des problèmes toxiques beaucoup plus sérieux. Il convient donc d'éviter de façon aussi stricte que possible la formation de ces oxydes. On contrôlera également rigoureusement l'atmosphère de travail pour s'assurer de l'absence de ces oxydes (113).

La ventilation des locaux de travail représente un des meilleurs moyens de prévenir les risques d'intoxication : cela est particulièrement vrai dans les locaux professionnels où de grandes quantités d'ozone sont formées, par exemple, dans les laboratoires d'électroradiologie ou de physiothérapie, où les effluves électriques entraînent la formation d'ozone. Dans ces cas, la ventilation devra être particulièrement efficace et rigoureuse, et notamment devra être prolongée en dehors des heures de travail (50) (113).

Les ouvriers travaillant dans une atmosphère contenant de grandes quantités d'ozone devront porter un masque. Ce masque devra être en matière plastique et la cartouche contiendra du bioxyde de manganèse. En effet, le bioxyde de manganèse décompose l'ozone jusqu'à une concentration de 8%. Au-delà il faut éviter le port de ces masques surtout si la concentration dépasse 20%, du fait des risques d'explosion (50) (151) (249).

4. destruction :

Il est possible de se débarrasser de l'ozone stocké simplement en laissant cet ozone au contact de l'air, en prenant évidemment des précautions . (249).

B. LA PREVENTION MEDICALE :

Les travaux exposés à l'ozone font partie des travaux qui sont interdits aux enfants âgés de moins de 16 ans (décret du 19 juillet 1959).

Il conviendra d'informer les ouvriers des risques encourus en travaillant au contact de l'ozone.

Enfin, il convient d'éliminer des travaux exposés à l'ozone tous les sujets porteurs d'une atteinte pulmonaire ou respiratoire (72) (249).

QUATRIEME PARTIE : LA POLLUTION PAR L'OZONE

CHAPITRE 13. L'IMPORTANCE DU PROBLEME

C'est une évidence que d'affirmer le caractère de plus en plus préoccupant que prend la pollution et notamment la pollution atmosphérique.

Il y a plus d'un siècle qu'avec la révolution industrielle l'homme a commencé à modifier l'air qu'il respire. C'est maintenant un problème extrêmement grave, tant par les conséquences sur la santé, que par le coût pour la société qu'il représente : le gouvernement fédéral américain a calculé que la pollution atmosphérique avait coûté aux contribuables américains en 1968, 16,1 milliards de dollars (200).

Les polluants les plus souvent en cause en ce qui concerne la pollution atmosphérique, sont essentiellement les gaz oxydants (51) : anhydride sulfureux, oxydes d'azote, monoxyde de carbone, ozone. Du fait de leur concentration 3 à 5 fois plus élevées que celle de l'ozone dans l'air pollué, les oxydes d'azote ont fait négligé le rôle nocif de l'ozone dans la pollution de l'air (12) (200). Mais on s'est récemment aperçu qu'en fait, il occupait un rôle de premier plan (134)(142)

Ce sont les grandes métropoles, et notamment les grandes métropoles américaines, qui sont les plus touchées par la pollution par l'ozone (39) (71) (73) (152) (154) (200) : le cas le plus connu est celui de Los Angeles où le trafic automobile matinal est intense et provoque la formation de grandes quantités d'ozone ; l'existence de légers vents dominants de la périphérie vers le centre rabattent l'air pollué et l'on atteint vers midi des concentrations de l'ordre de 0,5

ppm. Le même phénomène se retrouve dans les autres grandes villes américaines (Denver, NewYork, Philadelphie, Chicago, Pittsburgh, ...). En France, les concentrations retrouvées dans les grandes villes (Paris, Lyon, Grenoble, Marseille ...) sont nettement inférieures et ne dépassent généralement pas 0,2 ppm (241).

Mais la pollution atmosphérique par l'ozone ne se limite pas aux grandes agglomérations urbaines : il existe des flux permanents d'air riche en ozone qui envoient de l'ozone dans des régions qui en sont normalement presque dénuées (39) (40). Il ne s'agit pas à l'heure actuelle d'un problème sérieux, mais qui pourrait le devenir, si comme on le prévoit, les grandes agglomérations urbaines font tâches d'huile.

La présence d'ozone dans l'air des villes s'explique par sa formation à la suite de réactions photochimiques dans lesquelles interviennent les hydrocarbures avec les oxydes d'azote libérés par les tuyaux d'échappement des voitures (109) (210).

CHAPITRE 14 . LES CONSEQUENCES DE LA POLLUTION PAR L'OZONE

On a donc vu que l'ozone est un des constituants de l'air pollué des grandes villes. Il est toutefois difficile de préciser son rôle exact dans la morbidité et la mortalité en rapport avec la pollution atmosphérique, en l'individualisant par rapport aux autres gaz polluants. On peut cependant essayer de tracer les conséquences de cette pollution, en gardant à l'esprit le rôle très important qu'y joue l'ozone.

A. LA MORTALITE EN RAPPORT AVEC LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE :

Des études épidémiologiques ont montré qu'il existait une relation entre la mortalité et l'importance de la pollution atmosphérique. Une enquête menée à Los Angeles a ainsi montré que la mortalité en rapport avec les affections respiratoires aiguës diminuait au fur et à mesure que l'on se rapproche de la mer ; en effet, la population du bord de mer est moins exposée aux vents dominants qui rabattent l'air pollué de la périphérie vers le centre de la ville (262).

La pollution atmosphérique a été responsable de véritables épidémies d'affections respiratoires aiguës mortelles : on peut citer parmi les plus tragiquement célèbres, Glasgow en 1909 (1000 morts), La vallée de la Meuse en 1936, la Pennsylvanie en 1948 (20 morts et 6000 malades), Londres en 1952 (4000 morts). (200).

Il existe une mortalité indirectement provoquée par la pol-

-lution atmosphérique : en effet, elle provoque un accroissement de mortalité en rapport avec les affections cardio-vasculaires, les affections respiratoires chroniques par exemple (241).

B. LA MORBIDITE EN RAPPORT AVEC LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE :

Ici, plus encore qu'en ce qui concerne la mortalité (où des mesures de concentration de l'ozone pourraient éventuellement permettre de rattacher ces épisodes aigus à l'ozone), il est difficile de rattacher à un polluant atmosphérique précis un rôle qui lui est propre dans cette morbidité.

On écartera de ce propos l'exposition chronique à l'ozone lors des activités professionnelles car elle ne correspond pas exactement à notre propos.

1. la morbidité des affections respiratoires (77) (169) :

Il semblerait y avoir une certaine augmentation de la fréquence des crises d'asthme dans les populations exposées à l'ozone bien que tous les auteurs ne soient pas d'accord à ce sujet (262). Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'action de plusieurs gaz polluants sur la bronchomotricité, tel que l'ozone dont on se rappelle qu'il provoque un bronchospasme chez l'animal d'expérience (258) et que l'on retrouve en clinique humaine (159).

On a également noté un accroissement des affections respiratoires chroniques en rapport avec l'importance de la pollution atmosphérique : emphysème et bronchite chronique notamment. On se rappelle que l'ozone est susceptible de provoquer de telles manifestations chez des sujets de façon chronique à des concentrations de l'ordre de

1 ppm (132).

Les épisodes infectieux respiratoires sont également beaucoup plus fréquents lorsque la pollution urbaine augmente. Sont particulièrement touchés les enfants en bas âge et les insuffisants respiratoires chroniques. Chez l'enfant, les sinusites, les rhinopharyngites, les otites et les infections des voies aériennes supérieures sont en relation avec le lieu de résidence et le taux de pollution. Chez l'insuffisant respiratoire chronique, les poussées de bronchite sont plus fréquentes lorsque la pollution atmosphérique augmente et il existe une concordance entre l'aggravation de la symptomatologie fonctionnelle et le taux de pollution (262). L'ozone s'inscrit bien dans ce contexte : en effet, comme tous les gaz polluants, il agit au niveau des bronchioles et des bronches terminales (13) et d'autre part, sa toxicité est favorisée par les infections bronchopulmonaires de même que ces infections sont plus ou moins favorisées par l'inhalation d'ozone.

2. la morbidité plus particulièrement en rapport avec l'ozone

Deux aspects sont plus particulièrement spécifiques de l'ozone :

+ le pouvoir radiomimétique :

Brinkman et coll. (24) (25) ont évoqué la possibilité d'un pouvoir radiomimétique de l'ozone, pouvoir auquel Fetner (76) apportait un certain élément de confirmation. Peu de travaux existent à ce sujet, mais il plane un doute sur les effets cancérigènes de l'ozone, surtout au niveau bronchopulmonaire.

+ ozone et vitamine D :

La vitamine D3 ou cholécalciférol est formée dans l'organisme à partir de l'irradiation de 7-déshydrocholestérol de la peau par les rayons ultra-violets d'une longueur d'onde comprise entre 2800 et 3500 Å. Le spectre d'absorption de l'ozone montre que ce sont ces longueurs d'onde qui sont particulièrement touchées par l'ozone atmosphérique. Leach et coll. (148) ont ainsi montré que, entre 1951 et 1972, en Grande Bretagne, la quantité totale de vitamine D3 accumulée par l'organisme avait diminuée de 15 % environ, du fait de la présence d'ozone dans la pollution atmosphérique urbaine.

C. CONSEQUENCES DE LA POLLUTION PAR L'OZONE EN DEHORS DE L'HOMME :

La présence d'ozone dans la pollution atmosphérique est responsable de dégâts importants pour la végétation, très sensible à cet oxydant puissant qu'est l'ozone. Plus accessoirement, les objets fabriqués en cuir ou en caoutchouc sont susceptibles d'être craquelés, altérés, sous l'action de l'ozone, s'il est en quantité suffisante dans l'air (211).

CHAPITRE 15. LES MOYENS DE PREVENTION DE LA POLLUTION PAR L'OZONE

Bien que, strico sensu, ce problème dépasse notre sujet, il semble possible de faire quelques suggestions pour essayer de diminuer la pollution atmosphérique, avec référence particulière à l'ozone.

A. LES MOYENS TECHNIQUES DE PREVENTION :

L'ozone présent dans l'atmosphère des villes provient essentiellement de réactions photochimiques dans lesquelles interviennent les hydrocarbures et les oxydes d'azote.

De façon très schématique, on devrait pouvoir limiter la production d'ozone en assurant un meilleur réglage de la carburation des automobiles, en limitant les sources industrielles de production de l'ozone, en améliorant les conditions de combustion des hydrocarbures.

B. LES NORMES ADMISSIBLES EN MATIERE DE CONCENTRATION D'OZONE :

Ces normes ont beaucoup évolué au cours de ces dernières années : en effet ,Thorp (247) considérerait 1 ppm comme la limite de sécurité.

Actuellement ces chiffres sont beaucoup moindres : Stokinger (235) recommande des chiffres ne dépassant pas 0,1 ppm, ce qui revient à dire que l'ozone n'est tolérable pour la santé qu'en-dessous de son seuil de perception par l'odorat. On pourrait donc penser qu'il n'y a pas de risque tant qu'aucune odeur n'est détectée ; en fait, les oxy-

-des d'azote enlèvent à l'ozone son odeur caractéristique (113) et se référer à son seul odorat risque donc d'être dangereux.

Il existe un certain nombre de villes françaises (Lyon, Grenoble, Paris, Marseille, Besançon et Nantes) qui sont munies de postes de surveillance de la pollution atmosphérique, et notamment en ce qui concerne l'ozone.(40).

De son côté, l'O.M.S. fait un certain nombre de recommandations en ce qui concerne l'ozone; elle recommande de ne pas dépasser $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sur une période de 8 heures et de ne pas dépasser une concentration maximale de $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (87).

CHAPITRE 16. OZONE ET AVIONS SUPERSONIQUES

En 1971, le 92e congrès des Etats-Unis refusait à la Société Boeing les crédits nécessaires à la poursuite de son projet de construction d'un avion supersonique, le SST. Un des arguments avancés lors de cette décision était que les avions supersoniques détruiraient la couche d'ozone de l'atmosphère, ce qui provoquerait de grandes variations climatiques et augmenterait de façon dramatique le nombre des cancers de la peau (246).

Qu'en est-il réellement ? Il est bien difficile d'apporter une réponse à cette question où des considérations pas seulement scientifiques interviennent.

L'origine de toute cette passion concernant le rôle néfaste des avions supersoniques sur la couche d'ozone est dans les travaux du Pr Johnston de l'université de Berkeley : les oxydes d'azote peuvent être considérés comme les gaz d'échappement des réacteurs d'avion; ils vont réagir avec l'ozone de l'atmosphère, comme il a été déjà précisé. On pourrait ainsi diminuer de 23% la couche d'ozone en faisant voler 500 supersoniques 8 heures par jour. Le SST qui devait voler à 20 km d'altitude et le concorde à 18 km étaient particulièrement impliqués.

En fait, de nombreux scientifiques sont en désaccord avec les conclusions du Pr Johnston, car de nombreux autres facteurs interviendraient comme les réactions chimiques secondaires, les agents catalytiques, le flux permanent d'ozone entre les différentes couches de l'atmosphère, etc. Actuellement les chercheurs se battent à coup de modèles mathématiques. Après trois ans de travaux, le Climatic

Impact Assessment Program est arrivé à des conclusions encore discutées mais beaucoup moins sombres que celles du professeur Johnston : dans les mêmes conditions, il y aurait une diminution de 12% seulement de la couche d'ozone.

Les bombes atomiques constituent également un moyen intéressant d'étude du comportement de la couche d'ozone, car, lors de l'explosion, il y a libération d'une quantité gigantesque de molécules d'oxydes d'azote. Là encore, les résultats sont très discordants (273) du fait des grandes variations normales en fonction du temps et de l'espace des concentrations d'ozone dans l'atmosphère.

En l'état actuel de nos connaissances, il semble que les avions supersoniques soient susceptibles de détruire une certaine partie de la quantité d'ozone, mais il est difficile de savoir combien (35).

Un autre danger menace aussi la couche d'ozone : ce sont les fréons, gaz propulseurs de nombreuses bombes aérosols. Ces fréons seraient susceptibles de détruire la couche d'ozone ; en effet, à la suite de photodissociation, ils libèrent un atome de chlore immédiatement oxydé pour former un radical libre : ClO° , qui pourrait engendrer un cycle destructeur de l'ozone comme le font les oxydes d'azote.

ANNEXE : L'OZONE LIQUIDE

La toxicologie de l'ozone est très mal connue et peu documentée.

A. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

A une température inférieure à -112°C , l'ozone gazeux se liquéfie. L'ozone liquide se présente sous la forme d'un liquide bleu indigo, très foncé; il est relativement stable à des températures inférieures à -112°C et devient de plus en plus instable au fur et à mesure que la température augmente (247).

L'ozone liquide est soluble dans l'oxygène liquide jusqu'à une concentration de 29,8%. Au-delà, il se forme un système à deux phases, une correspondant à l'ozone liquide, l'autre correspondant à l'oxygène liquide.

Les mélanges contenant plus de 30% d'ozone sont explosifs, le risque d'explosion survenant dès le contact avec la moindre trace de substance organique. Les risques d'explosion augmentent avec l'augmentation de la concentration, si bien qu'au-delà de 70%, les risques sont si élevés qu'ils posent des problèmes particuliers de manipulation (50) (113).

B. TOXICITE :

L'ozone liquide pose le problème d'une double toxicité : la toxicité essentiellement pulmonaire de l'ozone gazeux qui se dégage lorsque la température est supérieure à -112°C , et une toxicité locale en rapport avec les propriétés oxydantes de l'ozone.

Si une quantité d'ozone liquide importante est répandue sur une surface chaude, il se produit une libération d'oxygène et une accumulation d'ozone résiduel qui fait courir un risque sérieux d'explosion.

La toxicité de l'atmosphère avoisinant des récipients contenant de l'ozone liquide pose des problèmes variables selon les conditions locales : à une température de -183°C , c'est-à-dire à une température où l'oxygène est liquide, la tension de vapeur de l'ozone est très faible et les risques d'intoxications par l'ozone gazeux qui pourrait être libéré sont minimales. Par contre, si la température est plus élevée, les risques toxiques augmentent proportionnellement à l'augmentation de la tension de vapeur de l'ozone (113) (247).

C. INTOXICATIONS PAR L'OZONE LIQUIDE :

Les émanations d'ozone gazeux produits par l'ozone liquide posent le problème de l'ozone gazeux en général et ne représentent pas une toxicité spécifique à l'ozone liquide.

Plus spécifiques sont les lésions locales provoquées par le contact des téguments avec l'ozone liquide. Il s'agit de brûlures très profondes et très graves, auxquelles s'ajoutent des lésions complexes provoquées par les propriétés oxydantes de l'ozone (50) (67).

D. PREVENTION :

Les mesures de prévention concernant l'ozone liquide comprennent toutes celles qui s'appliquent au cas de l'ozone en général. Toutefois un certain nombre de précautions spéciales s'imposent lors de la manipulation de l'ozone liquide : il est recommandé que les

ouvriers portent des gants en amiante ou en tissu (et non en cuir ou en caoutchouc qui sont attaqués par l'ozone). L'ozone liquide à des concentrations allant de 10 à 30% doit être manipulé avec beaucoup de précautions du fait des risques d'explosion.

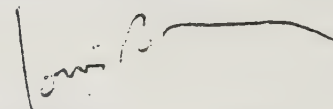
Il est absolument nécessaire de nettoyer soigneusement les récipients destinés à recevoir de l'ozone liquide afin d'éliminer toute trace de matière organique , qui font courir, comme il a été précisé, de graves risques d'explosion.

La ventilation, indispensable, doit être strictement assurée dans tous les locaux où est manipulé de l'ozone liquide : en effet, on élimine ainsi les risques d'intoxication par l'ozone gazeux qui obligatoirement est libéré lorsque la température est supérieure à -112°C . (50) (72) (113) (247) .

C O N C L U S I O N S

- 1 - L'ozone est un composant naturel de l'atmosphère. C'est un des plus puissants oxydants que l'on connaisse. Ses applications industrielles, commerciales et médicales ne reposent en fait souvent sur aucune base scientifique valable.
- 2 - Les mécanismes d'action de l'ozone demeurent incomplètement connus malgré la multiplication des travaux concernant ce problème.
- 3 - Le nombre des intoxications humaines décrites en reste limité. Les travaux expérimentaux suggèrent une orientation vers une thérapeutique spécifique.
- 4 - Les applications commerciales et "sanitaires" de plus en plus nombreuses, les avions commerciaux de plus en plus performants, laissent planer la menace d'intoxications plus fréquentes d'autant que les risques réels sont encore mal évalués.
- 5 - La pollution atmosphérique urbaine représente un grand danger pour les populations exposées et l'ozone y joue un rôle important.
- 6 - La toxicologie de l'ozone demeure mal connue. Il est souhaitable que soient mieux étudiés les risques encourus par l'exposition à ce gaz qui devient de plus en plus ubiquitaire.

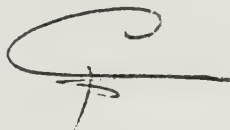
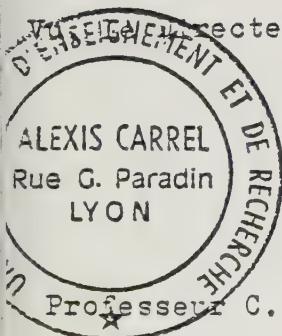
Le Président de la Thèse



Professeur L. ROCHE

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 4 NOV. 1976
Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.

Vu et Permis d'Imprimer
Directeur l'Unité ALEXIS CARREL



Professeur C. GIROD.

D. GERMAIN.

CINQUIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE

I.

1. ALPERT S.M., GARDNER D.E., HURST D.J., LEWIS T.R. et COFFIN D.L.
Effects of exposure to ozone on defensive mechanisms of the lungs
J.Appl.Physiol. (1971) 31,247-252
Bibl. 27 réf.
2. ALPERT S.M. et LEWIS T.R.
unilateral pulmonary function study of ozone toxicity in rabbits
Arch.Environ.Health (1971) 23,451
Bibl. 18 réf.
3. ALPERT S.M., SCWARTZ B.B., LEE S.D. et LEWIS T.R.
alveolar protein accumulation.
A sensitive indicator of low level oxidant toxicity.
Arch.Intern.Med. (1971) 128,1,69-73
Bibl. 10 réf.
4. ANGIONE R.J., MEDEIROS J.E. et ROOSEN R.G.
Stratospheric ozone as viewed from the Chappuis band.
Nature (1976) 261, 289-290
Bibl. 15 réf.
5. ANON
Ozone generator
Ind.Hyg.Newsletter (1947) 7,14
6. ARENA J.M.
Poisoning.
Toxicology, symptoms, treatments.
C.Thomas éditeur, Springfield, USA (1974), 3ème édition.
7. ATWAL O.S., SAMAGH B.S., et BHATNAGAR M.K.
A possible auto-immune parathyroiditis following ozone inhalation.
II. a histopathological, ultrastructural and immunofluorescent
study.
Amer.J.Pathol. (1975) 80,1 : 53-67
Bibl. 21 réf.
8. ATWAL O.S. et WILSON T.
Parathyroid gland changes following ozone inhalation : a morpho-

-logical study.

Arch. Environ.Health (1974) 28,91-100

Bibl. 48 réf.

9. BACH W.D., DECKER C.E., HAMILTON H.L., MATUS L.K., RIPPERTON L.A.
ROYAL T.M. et WORTH J.J.B.

Investigation of high ozone concentration in the vicinity of
Garbett county, West Virginia.

Report of Project 410-764

Environmental Studies Center

Research Triangle Institute, Research Triangle Park, N.C. (1973)

10. BALCHUM O.J., O'BRIEN J.S. et GOLDSTEIN B.D.

Ozone and unsaturated fatty acids

Arch.Environ.Health (1971) 22,32

11. BARTLETT D.Jr, FAULKNER C.S. et COOK K.

effect of chronic ozone exposure on lung elasticity in young rats.

J.Appl.Physiol. (1974) 37, 92-96

Bibl. 24 réf.

12. BATES D.V.

air pollutants and the human lung

The James Waring Memorial Lecture

Amer.Rev.Respirat.Dis. (1972) 105, 1-13

Bibl. 37 réf.

13. BATES D.V.

The respiratory bronchiole as a target organ for the effects of
dust and gases.

J.Occup.Med. (1973) 15,3, 177-180

Bibl. 20 réf.

14. BATES D.V., BELL G., BURNHAM C. et coll.

Short-term effects of ozone on the lung

J.Appl.Physiol. (1972) 32,2 : 176-181

Bibl. 20 réf.

15. BENNETT G.

Ozone contamination of high altitude aircraft cabins

Aerospace Med. (1962) 33, 969-973

16. BILS R.F.
 Ultrastructural alterations of alveolar tissue of mice
 III. Ozone.
 Arch.Environ.Health (1970) 20, 468-480

17. BILS R.F.
 Effects of nitrogen dioxide and ozone on monkey lung ultrastructure.
 Pneumology (1974) 150, 99-111
 Bibl. 24 réf.

18. BINZ C.
 Ozonisierte Luft, ein Schlafmachendes Gas.
 Berlin Klin.Wochen. (1882) 19 : 105

19. BOATMAN E.S. et FRANCK R.
 Morphological and ultrastructural changes in the lungs of animals during acute exposure to ozone.
 Chest (1974) 65, suppl. I, 95
 Bibl. 6 réf.

20. BOATMAN E.S., SATO S. et FRANCK R.
 Acute effects of ozone on cat lungs. II structural.
 Amer.Rev.Resp.Dis (1974) 110, 157-169
 Bibl. 34 réf.

21. BOHR C. et MAAR V.
 Über den Einfluss der Ozoneinatmung auf die Function der Lunge.
 SKandinav.Arch.Physiol. (1904) 16, 41-66

22. BOKINA A.I. et EHKSLEK N.D.
 Analyse électrophysiologique de l'action de quelques pollutions atmosphériques sur le système nerveux central.
 Gig.i Saint. (1973) 12, 11-16

23. BOUSQUET P., ZaLOSZYC A. et HERAN J.
 Les problèmes des bronchites chroniques expérimentales par polluants atmosphériques.
 J.Méd.Strasbourg (1970) 6-7

IV.

24. BRINKMAN R. et LAMBERTS H.B.
Ozone as a possible radiomimetic gas.
Nature (1958) 181, 504-505
25. BRINKMAN R., LAMBERTS H.B. et VENINGA T.S.
Radiomimetic toxicity of ozonised air.
Lancet (1964) 18, 133-136
26. BRUCH J. et SCHLIPKOTER H.W.
Veränderungen der Lungenalveolen bei der Mauss nach chronischer
Exposition mit Ozon in niedriger Konzentration.
Virchows Arch. (1973) 356,4,355
27. BUCKELEY R.D., HACKNEY J.D., CLARK K. et coll.
Some effects of ozone inhalation on human erythrocyte metabolism.
Fed.Proc. (1974) 33, 325
28. BUCKELEY R.D., HACKNEY J.D., CLARK K. et coll.
Ozone and the human blood.
Arch.Environ.Health (1975) 30, 40-43
29. BULL G.C., TOKIWA Y. et MULLER P.K.
Potential cross-linking agents in lung tissue.
Formation and isolation after in vitro exposure to ozone.
Arch.Environ.Health (1965) 10,213-219
Bibl. 30 réf.
30. BYERS D.H. et SALTZMAN B.E.
Determination of ozone in air by neutral and alkaline iodide
procedures.
Amer.Ind.Hyg.Ass.J. (1958) 19, 251-257
Bibl. 11 réf.
31. CASTLEMAN W.L., DUNGWORTH D.L. et TYLER W.S.
Cytochemically detected alterations of lung acid phosphatase
reactivity following ozone exposure.
Lab.Invest. (1973) 29,3, 310-319
Bibl. 28 réf.

32. CHOVIN P. et ROUSSEL A.
Physicochimie et physiopathologie des polluants atmosphériques.
Masson éditeur, Paris (1973)
p.219-229
33. CHOW C.K., DILLARD C.J. et TAPPEL A.J.
Glutathione peroxidase system and lysozyme in rats exposed to
ozone or nitrogen dioxide.
Environ.Research. (1974) 7, 311-319
Bibl. 30 réf.
34. CHOW C.K. et TAPPEL A.J.
Activities of pentose shunt and glycolytic enzymes in lungs of
ozone-exposed rats.
Arch.Environ.Health (1973) 26,4, 205-208
Bibl. 37 réf.
35. CIESLIK S.
L'ozone stratosphérique
La Recherche (1976) 68, 7, 510-517
Bibl. 3 réf.
36. CLAMAN H.G.
Physical and medical aspects of Ozone
Physics and Med. Atmosphere and Space (1960), p.143-156
37. CLAMAN H.G., et BANKCROFT R.W.
Toxicity of ozone in high altitude flight.
Ozone chemistry and Technology.
Advan.Chem.Ser. (1951) 21, p.352-359
38. CLARCK G.L. et HAWLEY G.G.
The Encyclopedia of Chemistry. Ozone p 686
Reinhold éditeur, NewYork (1957)
39. CLEVELAND W.S., KLEINER B., MAC RAE J.E. et WARNER J.L.
The analysis of ground-level ozone data from New-Jersey, NewYork
Connecticut and Massachussetts : transfert from The NewYork city
Metropolitan area.
Bell Laboratories Technical Memorandum.
Murray Hill éditeur, NewJersey (1975)

40. CLEVELAND W.S., KLEINER B., MAC RAE J.E. et WARNER J.L.
Photochemical air pollution : transfert from the NewYork city
area into Connecticut and Massachussetts.
Science (1975) 191, 179-181
Bibl. 16 réf.
41. COFFIN D.L. et GARDNER D.E.
Interaction of biological agents and chemical air pollutants.
Amer.Occup.Hyg. (1972) 15, 2-4, 219-235
Bibl. 31 réf.
42. COFFIN D.L., GARDNER D.E., HOLZMAN R.S. et WOLOCK F.J.
Influence of ozone on pulmonary cells.
Arch. Environ.Health (1968) 16, 633-636
43. COLMAN N.
Lung reactions to airborne pollutants
Symposium sponsored by Inserm
Summaries of communications (1969)
44. CONNEY A.H., BRAY G.A., EVANS C. et BURNS J.J.
Metabolic interactions between L-ascorbic acid and drugs.
Ann.N-Y Acad.Sci. (1961) 92, 115-127
45. COURAU P.J.
Les prélèvements d'atmosphère en pratique industrielle.
La détection des gaz et des vapeurs toxiques.
C.M. (1973) 95, 38, 5222
Bibl. 2 réf.
46. DADLEZ M.J.
Ozone formed by ultra-violet rays.
Quart.J.Pharm. (1928) 1, 99
47. DEICHMANN W.B. et GERARDE H.W.
Symptomatology and therapy of toxicological emergencies
Academic Press éditeur, NewYork (1964), p.305

48. DELUCIA A.J., HOQUE P.M., MUSTAFA M.G. et CROSS C.E.
Ozone interaction with rodent lung.
Effect on sulphydryls and sulphydryl-containing enzyme activities
J.Lab.Clin.Med. (1972) 80, 559-566
Bibl. 22 réf.
49. DELUCIA A.J., MUSTAFA M.G., HUSSAIN M.Z. et CROSS C.E.
Ozone interaction with rodent lung.
III. Oxidation of reduced glutathione and formation of mixed
disulphides between protein and non-protein sulphydryls.
J.of Clin.Invest. (1975) 55, 794-802
Bibl. 39 réf.
50. DEROBERT L.
Intoxications et maladies professionnelles.
L'ozone, p. 330-335
Flammarion éditeur, Paris (1954)
51. DETRIE J.P. et JARRAULT P.
La pollution atmosphérique.
Dunod éditeur, Paris (1969)
52. DIGGLE W.M. et GAGE J.C.
Toxicity of ozone in the presence of oxides of nitrogen
Brit.J.Indust.Med. (1955) 12, 60-64
53. DILLARD C.J., URRIBARRI N. et coll.
Increased lysosomal enzymes in lungs of ozone-exposed rats.
Arch.Environ.Health (1972) 25, 6, 426-431
Bibl. 26 réf.
54. DIRNAGEL K.
Gesundheitsschäden durch künstliche Raum-Ozinierung ?
Münsch.Med.Wochenschr. (1965) 29, 1-16
55. DOBSON G.M.B.
Observations of the amount of ozone in the earth's atmosphere
and its relation to the other geophysical conditions.
Proc.Royal.Soc. (1930) A 129, p. 411

56. DOBSON G.M.B.
Ozone in the earth's atmosphere
Endeavour (1952) 11, 215
57. DOIG A.T. et DUGUID L.N.
The health of welders
Rapport. The ministry of labour
(Londres) Her Majesty Stationery office (1952).
58. DOIGT A.T. et CHALLEN P.R.
Respiratory hazards in welding
Amer.Occup.Med. (1964) vol.7 p. 223-231
Bibl. 21 réf.
59. DOWELL A.R., LOHRVAUER L.A., HURST .D.J. et LEE S.D.
Rabbit alveolar macrophage damage caused by in vivo ozone inhalation
Arch.Environ. Health (1970) 21, 121-127
60. DUTSCH H.V.
Vertical ozone distribution from Umkehr observation
Arch.Meteorol.Geophys.BioKlimatol. (1959) A 11 p. 240
61. EASTON R.E. et MURPHY S.D.
Experimental ozone preexposure and histamine
Arch.Environ.Health (1967) 15, 160-166
Bibl. 22 réf.
62. EHMERT A.
Simultaneous measurements of the ozone content in the air near
the earth at several stations by means of a simple absolute method.
J.Atmosph.Terrest. (1952) 189
63. EHRLICH R.
Sterilizing with ozone
Frontier (1960) 22, 16
64. ELFORD W.J. et VAN DER ENDE J.
An investigation of the merits of ozone as an aerial disinfectant
J.Hyg.Cambridge (1942) 42, 240

IX.

65. EVANS M.J., MAYR W., BILS R.F. et LOOSELI C.C.
EFFECTS of ozone on cell renewal in pulmonary alveoli of ageing mice
Arch.Environ.Health?. (1971) 22, 4, 450-453
Bibl. 15 réf.
66. EVANS M.J., JOHNSON L.V., STEPHENS R.J. et FREEMAN G.
Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of ozone
Exp.Molec.Pathol. (1976) 24, 1, 70-83
67. FABRE R., TRUHAUT R. et REIGNIER M.T.
Traitement d'urgence des intoxications
Doin éditeur, Paris (1957), p.54-57
68. FAIRCHILD E.J.jr, GRAHAM S.L., HITE M., KILLENS R. et SCHEEL J.D.
Changes in thyroid I-131 activity in ozone tolerant and Ozone
suceptible rats.
Toxicol. and Applied Pharmacol. (1964) 6, 607
69. FAIRCHILD E.J. Jr, MURPHY S.D. et STOKINGER H.E.
Protection by sulphur compounds against the air pollutants , ozone
and nitrogen dioxide.
Science (1959) 130, 861-862
70. FANKHAUSER R.K.
Ozone levels in the vicinity of 33 cities.
Environmental Portection Agency report
Research Triangle Park , N.C.)1972)
71. FAIRHALL L.T.
Industrial Toxicology
Williams and Wilkins éditeur, Baltimore (1949), p. 122-125
72. FAHRI, MOREL et CAVIGNEAUX
L'ozone.
Fiche toxicologique n° 43
I.N.R.S. (1967)
Bibl. 14 réf.
73. FELDMANN J.G.
Untersuchungen über der Gehalt der Stadtluft an Photo-oxydanten

und ihre Wirkung auf den menschlichen Organismus.

Wissensch. Z. Humboldt Univ. Berlin. Math. Naturwissensch. Reihe
(1970) 19, 5 : 493-494

74. FELDMAN J.G.

L'activité biologique de quelques produits de réactions photochimiques
de l'atmosphère

Gig. i Sanit. (1972) 37, 1, 6-9

75. FERRY J.J. et GINTHER G.B.

Gases produced by inert gas-welding

Amer. Ind. Hyg. Assoc. Quot. (1952) , 13, 196

76. FETNER R.W.

Chromosome breakage in *Vicia faba* by ozone

Nature (1958) 181, 504-505

77. FOURNIER P.

Les pollutions atmosphériques et leur rôle en pathologie respiratoire.

Sem. des Hôp. (1970) 37, 38

78. FRANCK R., FLESH J.P. et BRAIN J.D.

Effect of ozone on elastic behaviour of excised lungs of dogs

Environ. Res. (1971) 4, 343-354

Bibl. 21 réf;

79. FRANT R.

Formation of ozone in gas-shielded welding

Ann. Occup. Hyg. (1963) 6, 113

80. FREEBAIRN H.T.

Reversal of inhibitory effects of ozone on oxygen uptake of mitochondria.

Arch. Intern. Med. (1971) 128, 81-87

81. FREEMAN G., JUHDS L.T., FURIOSI M.J., MUSSENDEN R., STEPHENS R.J.
et EVANS M.J.

Pathology of pulmonary diseases from exposure to interdependent
ambient gases (nitrogen dioxide and ozone)

Arch. Environ. Health (1974) 29, 203-210

82. FREEMAN G., STEPEHENS R.J., COFFIN D.L. et STARA J.F.
Changes in dogs'lungs after long-term exposure to ozone.
Light and elctron microscopy.
Arch.Environ.Health (1973) 26, 209-216
Bibl. 18 réf.
83. FUCHS S.
Les odeurs dans l'industrie.
I.N.R.S?
Note 650-56-69
Cahiers de notes documentaires (1969), 56, 205
84. GARDNER D.E., ILLING J.N., MILLER F.J. et COFFIN D.L.
The effect of ozone on pentobarbital sleeping time in mice.
Reserch Commun. in Chem.Pathol.Pharmacol. (1974), 19, 4, 689-700
Bibl. 28 réf.
85. GARDNER D.E., PFITZER E.A., CHRISTIAN T.R. et COFFIN D.L;
Loss of protective factor for alveolar macrophages when exposed
to ozone.
Arch.Intern.Med. (1971) 127, 1078
- 86 .GERMAN, PANOUSE et PERRIN
INactivation par l'ozone d'aérosols de virus.
Bull.Acad.Méd. (1962) 146, 173-178
87. GERVAIS P.
Prévention de la pollution atmosphérique.
R.P. (1976) 26, 33, 2345-2351
Bibl. 18 réf.
88. GERVAIS A., LARTIGAU G., VAUZELLE A. et VINCENT J.
Etude pour le patient et l'opérateur des risques d'exposition
à l'ozone au cours des traitements d'odontologie.
Rev.Odonto.Stomatol.Midi (1971) 29, 1, 48-52
89. GIESE A.C. et CHRISTENSEN E.
Effects of ozone on organismus
Physiol.Zool. (1954) 51, 208

90. GIESE A.C., LEIGHTON H.L., et BAILEY R.
Changes in the absorption specters of proteins and repre-senta-tive aminoacids induced by ultraviolet radioactive and ozone.
Arch.Biochem.Biophys. (1952) 40, 71-84
91. GOLDSMITH J.R. et NADEL J.A.
Experimental exposure of human subjects toozone.
J.Air Poll.Assoc.Control (1969) 19, 329
Bibl. 9 réf.
92. GOLDSTEIN B.D. et BALCHUM O.J.
Effect of ozone on lipid peroxydation in the red blood cell.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (1967) 126, 356-358
93. GOLSTEIN B.D. et BALCHUM O.J.
Modification of the response of rats to lethal levels of ozone by enzyme inducing agents.
Toxicol.Applied Pharmacol. (1974) 27, 330-335
94. GOLSTEIN B.D., BUCKELEY R.D.? CARDENAS R. et BALCHUM D.J.
Ozone and vitamin E.
Science (1970) 169, 605
95. GOLSTEIN B.D., LAI L.Y., et CUZZISPADA R.
Potentiation of complement-dependent membrane damage by ozone.
Arch.Environ.Health (1974) 28,1, 40-42
Bibl. 29 réf.
96. GOLDSTEIN B.D., LEVINE M.R. et coll.
p. aminobenzoic acid as a protective agent in ozone toxicity.
Arch.Environ.Health (1972) 24, 4, 243-247
Bibl. 30 réf.
97. GOLSTEIN B.D., LODI C., COLLINSON C. et BALCHUM O.J.
Ozone and lipid peroxidation
Arch.Environ.Health (1969) 18, 631-635
98. GOLDSTEIN B.D.? SOLAMON S., PASTERNAK B.S. et BICKERS D.R.
Decrease in rabbit lung microsomal cytochrome P-450 levels following ozone exposure

99. REsearch Communic. in Chem.Pathol. and Pharmacol. (1975) 10,4
759-762
Bibl. 9 réf.

99. GOLDSTEIN B.D. et MAC DONALD E.M.
Effect of ozone on cell membrane protein fluorescence.
I. In vitro studies utilizing the red cell membrane.
Environm.Res. (1975) 9, 179-186
Bibl. 24 réf.

100 . GOLDSTEIN E., TYLER W.S., HOPERICH P.D. et EAGLE C.
Ozone and the antibacterial defense mechanisms of the murine
lung.
Arch.Intern.Med. (1971) 127; 1009

101. GOLDSTEIN E., WARSHAUER D. , LIPPERT W., et TARKINGTON B.
Ozone and nitrogen dioxide exposure .
Murine pulmonary defense mechanisms.
Arch.Environ.Health (1974) 28, 2, 85-90
Bibl. 38 réf.

102. GOTZ F.W., MEETHAM A.R. et DOBSON B.M.
The vertical distribution of ozone in the atmosphere.
Proc.Royal Soc. (1934) A 145, 416

103. GRANT W.M.
Toxicology of the eye.
C.Thomas editeur, Springfield, USA (1962)

104. GREGORY A.R.
Inhalation toxicology and lung edema receptor sites.
Amer.Industr.Hyg.Assoc.J. (1970), 31, 4, 454-459
Bibl. 9 réf.

105. GRIGGS M.
Absorption coefficients of ozone in the ultra-violet and visible
regions.
J.Chem.Physics (1968) 49, 857

106. GRISWOLD S.S., CHAMBERS L.A. et MOTLEY H.L.
Report of a case of exposure to high ozone concentration for two hours.
Arch.Ind.Health (1957) 15, 108-110
107. GUERIN
Activité bactéricide de l'ozone.
Thèse de doctorat en pharmacie. Paris (1963)
108. GUICHERIT R.
Photochemical smog-formation in the Netherlands.
Extern (1973) 2, 617-626
109. HAAGEN-SMIT A.J., BRADLEY C.E. et FOX M.M.
Ozone formation in photochemical oxidation of organic substances
Ind.Eng.Chem. (1953) 45, 2086-2089
110. HACKNEY J.D., LINN W.S., BUCKLEY R.D., PEDERSEN E.E., KARUZA S.K.,
LAW D.C., et FISCHER D.A.
Experimental studies on human health.
Effects of air pollutants. I. Benign consideration.
Arch.Environ.Health (1975) 30, 373-378
Bibl. 29 réf.
111. HACKNEY J.D., LINN W.S., LAW D.C., KARUZA S.K., GREENBERG H.,
BUCKLEY R.D., et PEDERSEN E.E.
Two-hour exposure to ozone alone and in combination with other
pollutant gases.
Arch.Environ.Health (1975) 30, 385-390
bibl.8 réf.
112. HACKNEY J.D., LINN W.S., MOHLER J.G., PEDERSEN E.E., BREISACHER P.,
et RUSSO A.
Four-Hour exposure to ozone alone and in combination with other
pollutant gases.
Arch.Environ.Health (1975) 30, 379-384
Bibl. 14 réf
113. HADENGUE A. et FOURNIER E.
Ozone.
E.M.C. Intoxications (1953) 16032 C50 page 1, Bibl 6 réf.

114. HALLETT W.Y.
Effect of ozone and cigarette smoke on lung function.
Arch.Environ.Health (1965) 10, 295-302
115. HANCHETT A.
Chlorofluorocarbon sources of environmental contamination.
Science (1975) 189, 217-219
116. HANN. V.A. et MANLEY T.C.
Ozone
in Encyclopedia of Chemical Technology (volume 9)
Interscience éditeur, NewYork (1952)
117. HARRIES C. et LANGHELD K.
Uber des Verhalten des Caseins gegen Ozon.
Hoppe Seyler Z.Physiol.Chem. (1907) 51, 373-393
118. HATHAWAY J.A. et TERRILL R.E.
Metabolic effects of chronic ozone exposure on rats.
Amer.Ind.Hyg.Assoc.J. (1964) 23, 392
119. HATTORI K., KARO N., KINOSHITA M. et SUNDANA T.
Protective effect of ozone in mice against whole body X-irra-
-diation.
Nature (1963) 198, 1220
120. HAUSER T.R. et BRADLEY D.W.
Specific spectrophotometric determination of ozone in the at-
-mosphere using 1,2 di-(4-pyridyl) éthylène.
Anal.Chem. (1966) 38, 1429-1432
121. HAUSER T.R. et BRADLEY D.W.
Effect of interfering substances and prolonged sampling on the
1,2 di-(4-pyridyl) ethylene for determination in the air.
Anal.Chem. (1967) 39, 1184-1186
122. HAZUCHA M., SILVERMANN F., PARENT C. et coll.
Pulmonary function in man after short-term exposure to ozone.
Arch.Environ.Health (1973) 27, 183-188

123. HENSCHLER A., STIER H., BECK H. et NEUMANN W.
Olfactory threshold of some important gases and manifestations
in man by low concentration.
Arch.Gewerbepathol.Gewerbehyg. (1960) 17, 574
124. HILL E.V.
Pure ozone effect in air conditionning.
International Engineer (1952) 82, 101-109
125. HOLT P.G. et NULSEN A.
Ozone hazard in U.V. isolation units.
J.Occup.Med. (1975) 17, 3, 186-188
Bibl.10 réf.
126. HUBER G.L., MASON R.J., LAFORCE M., SPENCER N.J., GARDNER D.E.
et COFFIN D.L.
Alterations in the lung following the administration of ozone.
Arch.Environ.Health (1971) 128, 81
Bibl. 40 réf.
127. HUETER F.G., et FRITZHAND M.
Oxidants and lung biochemistry.
A brief review.
Arch.Intern.Med. (1971) 128, 1, 48-53
Bibl. 47 réf.
128. HURST D.I. et COFFIN D.L.
Ozone effect on lysozomal hydrolases of alveolar macrophages in
vitro.
Arch.Intern.Med. (1971) 125, 1059
129. HURST D.J., GARDNER D.E. et COFFIN D.L.
Effect of ozone on acid hydrolases of the pulmonary alveolar
macrophage.
J.Reticuloendothel.Soc. (1970) 8, 3, 288-300
130. INGRAM M.
The occurrence and significance of binucleated lymphocytes in
peripheral blood after small radiation exposures.
in Immediate and low levels effects on ionizing radiation.

A.A.Buzatti-Travers éditeur, p233-245
Londres (1960) Taylor and Francis.

131. JAFFE L.S.

Photochemical air pollutants and their effect on man and animal
II. adverse effects.

Arch.Environ.Health (1968) 16, 241-255

Bibl.91 réf.

132. JAFFE L.S.

The biological effects of ozone on man and animals.

Amer.Ind.Hyg.Ass.J. (1967) 28, 267

Bibl. 75 réf.

133. JAFFE L.S. et ESTES H.D.

Ozone toxicity hazard in cabins of high altitude aircrafts :
a review and current program.

Aerospace Med. (1963) 34, 633-643

134. JEGIER Z., et P'AN M.D.

L'ozone en tant que polluant atmosphérique.

Canad.J.Public Health (1973) 64, 2, 161-166

Bibl. 21 réf.

135. JOHNSON F.S., PURCELL J.D. et TOUSY R.J.

Measurement of vertical distribution of atmosphere ozone from
rockets.

J.Geophys.Res. (1961) 56, 583

136. JOHNSTONE R.T., et MILLER S.E.

Occupational diseases and industrial medecine.

W.B.Saunders éditeur, Philadelphie (1960), p.133-138

137. JORDAN E.O. et CARLSON A.J.

Ozone : its bactericidal, physiological and deodorizing action.

J.A.M.A. (1913) 61, 1007

138. KERR H.D., KULLE T.J., MAC ILHANY M.L. et SWIDERSKY P.

Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects.

An environmental-chamber study.

Amer.Rev.Resp.Dis. (1975)111, 763-773

Bibl. 15 réf.

139. KING M.E.
Biochemical aspects of ozone.
Doctoral dissertation.
Illinois Institute of Technology, Chicago (1961).
140. KLEINFELD M. et GIEL C.P.
Clinical manifestations of ozone poisoning : report of a
new source of exposure.
Amer.J.Med.Sci. (1956) 231, 638-643
141. KLEINFELD M., GIEL C.P. et TABERMANN I.R.
Health hazards associated with inert-gas-shielded metal welding.
A.M.A. Arch.Ind.Health (1957) 15, 27
142. KOMHYR W.D., BARRETT E.W. et coll.
Atmospheric total ozone increase during the 1960s
Nature (1971) 232, 390
143. KULLE T.J. et COOPER G.P.
Effects of formaldéhyde and ozone on the trigeminal nasal sensory system.
Arch.Environ.Health (1975) 30, 237-243
Bibl.24 réf.
144. LAFARGE R.
Les oedèmes pulmonaires d'origine non cardiaque.
Thèse médecine, Lyon (1975)
145. LANGERWERFF J.M.
Prolonged ozone inhalation and its effects on visual parameters.
Aerosp.Med. (1963) 34, 6, 479-486
Bibl. 30 réf.
146. LANGERWERFF J.M., KANE G.L., et THORNBERG G.H.
The effects of repeated and prolonged exposure at high concentrations of ozone on the vision of air pilots.
Institute of Technology. Rosemount Aeronautical Lab.
Research report, Mai (1961) n° 180

147. LAUWERYS R.

Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles.

Duculot éditeur, Gembloux, Belgique (1972)

p. 320-323

148. LEACH J.F., PINGSTONE A.R. et coll.

Interrelation of atmospheric ozone and cholecalciferol (vitamin D3) production in man.

Aviat.Space and Environ.Med. (1976) p.630-633

Bibl. 21 réf.

149. LEH F. et MUDD J.B.

Reaction of ozone with lysozyme.

Bibl. 32 réf.

150. LESAGE R.

L'ozone à déconseiller

Consultations médico-chirurgicales.

C.M. (1970) 92, 38

bibl. 2 réf.

151. LESAGE R.

Ozone et médecine du travail.

Consultations médico-chirurgicales.

C.M. (1973) 95, 36

152. LITTMAN F.E., FORD H.W. et ENDOW N.

Formation of ozone in the Los Angeles atmosphere.

Ind.Eng.Chem. (1956) 48, 1492

153. LITTMAN F.E. et MARYNOWSKI C.W.

Identification of ozone in the Los Angeles atmosphere.

Anal.Chem. (1956) 28, 819

154. LOEWENSTEIN M., PADDOCK J.P., POPOFF I.G. et SAVAGE M.F.

NO and O₃ measurements in the lower stratosphere from a U2 aircraft.

Nature (1974) 249, 817-819

155. LOOSLI C.G., BUCKLEY R.D. et coll.
Pulmonary response of mice exposed to synthetic smog.
Ann.Occup.Hyg. (1972) 15, 2, 4, 251-261
156. L'OZONOTHERAPIE
Journal du docteur nature, volume 3, page 44
Maloine éditeur, Paris (1974)
157. MAC JILTON C.E., THIELKE J. et FRANCK R.
Ozone uptake model for the respiratory system.
Amer.Industr.Hyg.Assoc.J. (1972) 33, 20
158. MAC KEE H.C.
Atmospheric ozone in Northern Groenland
J.Air Pollution Control Assoc. (1961) 11, 562
159. MARCHAND M. et FURON D.
les pneumopathies chimiques.
R.P. (1967) 17, 26, 3667-3677
Bibl. 5 réf.
160. MARCHAND M. et FURON D.
Les bronchopneumopathies chimiques.
Encyclopédie Médico-chirurgicale, 16335 G10 (1971)
Bibl. 83 réf.
161. MATZEN R.N.
Development of tolerance to ozone in reference to pulmonary
Odema.
Amer.J.Physiol. (1957) 190, 84-88
Bibl. 12 réf.
162. MATZEN R.N.
Effect of vitamin C and hydrocortison on the pulmonary edema
produced by ozone in mice.
J.Appl.Physiol. (1957) 11, 105-109
163. MENZEL D.B.
Toxicity of ozone, oxygen and radiation
Ann.Rev.Pharmacol. (1970) 10, 379-394
bibl. 87 réf.

164. MENZEL D.B.
Oxidation of biologically active substances by ozone.
Arch.Environ.Health (1971) 23, 149-153
165. MENZEL D.B. et coll.
Prevention of ozonide-induced Heinz bodies in human erythrocytes by vitamin E.
Arch.Environ.Health (1975) 30, 234-236
Bibl. 16 réf.
166. MENZEL D.B., ROEHM J.N. et LEE S.D.
Vitamin E : the biological and environmental anti-oxidant.
Agric.Food.Chem. (1971) 20, 481-486
167. MENZEL D.B., SLAUGHTER R.J., BRYANT A.M. et JAUREGUI H.O.
Heinz bodies formed in erythrocytes by fatty acid ozonides and ozone.
Arch.Environ.Health (1975) Volume 30, 296-301
Bibl. 16 réf.
168. THE MERCK INDEX
Merck and Co. éditeur, Rahway, USA (1968)
p.777
169. MICHEL F.B.
Pollution atmosphérique et appareil respiratoire.
J.Méd.Montpellier (1972) février, p. 7-14
170. MILLER S. et EHRLICH R.
Susceptibility to respiratory infections of animals exposed to ozone.
I. susceptibility to Klebsiella pneumoniae.
J.Infect.Dis. (1958) 103, 145
171. MITTLER S., HEDRICK D., KING M., et GAYNOR A.
Toxicity of ozone
I. acute toxicity.
Ind.Med.Surg. (1956) 25, 301-306

172. MITTLER S., HEDRICK D. et PHILLIPS L.
Toxicity of ozone.
II. Effect of oxygen and carbon monoxide upon toxicity
Ind.Med.Surg. (1957) 26, 63-66
173. MITTLER S., KING M. et BURKHARDT B.
Toxicity of ozone.
III. chronic toxicity.
Arch.Ind.Health (1957) 15, 191
174. MITTLER S.
toxicity of ozone.
IV. Silicone aerosols and alcohol vapor therapy in ozone poisoning.
Ind.Med.Surg. (1958) 27, 43-45
175. MOESCHLIN S.
Poisoning.
Diagnostic and treatment.
Grune and Stratton éditeurs, NewYork (1965), p.20L
176. MOORMAN W.S., CHMIEL J.J., STARA J.F. et LEWIS T.R.
Comparative decomposition of ozone in the nasopharynx of beagles. Acute vs. chronic exposure.
Arch.Environ.Health (1973) 26, 3, 153-155
Bibl. 5 réf.
177. MUDD J.B., LEAVITT R., ONGUN A. et MACMANUS T.T.
Reaction of ozone with amino-acids and proteins.
Atmos.Environ. (1969) 3, 669-682
Bibl. 25 réf.
178. MURPHY S.D. et coll.
Altered function in animals inhaling low concentrations of ozone and nitrogen dioxide.
Amer.Indus.Hyg.Assoc.J. (1964) 25, 246-253
179. MUSTAPHA M.G. et CROSS C.E.
Effects of short-term ozone exposure on lung mitochondrial oxidative and energetic metabolism.

Arch.Biochem.Biophys. (1974) 162, 585-594

Bibl. 45 réf.

180. MUSTAPHA M.G., DELUCIA A.J., CROSS C.E., YORK G.K. et DUNG-WORTH D.L.

Effect of ozone exposure on lung mitochondrial oxidative metabolism.

Chest (1974) 66, 16-18

Bibl. 12 réf.

181. NAGY R.

Application of ozone from sterilamp in control of molds, bacteria and odors.

in Ozone chemistry and Technology.

Advances in chemistry Series (1959) 21, 57

182. NASH T.

Reactive transport of some toxic gases across the air-water surface.

Ann.Occup.Hyg. (1970) 13, 4, 213-217

Bibl. 16 réf.

183. NASR A.N.M.

Biochemical aspects of ozone intoxication.

J.Occup.Med. (1967) 9, 589-597

Bibl. 47 réf.

184. NASR A.N.M.

Ozone poisoning in man : clinical manifestations and differential diagnosis. A review.

Clin.Toxicol. (1971) 4, 3, 461-466

Bibl. 27 réf.

185. NASR A.N.M., DINMAN B.D., BERNSTEIN I.A. et ARBOR A.

An experimental approach to study the toxicity of non particulate air pollutants .

I. rationale and methods.

Arch.Environ.Health (1971) 22, 5, 538-544

Bibl. 14 réf.

186. NASR A.N.M., DINMAN B.D., BERNSTEIN I.A. et ARBOR A.
An experimental approach to study the toxicity of non-particu-
-late air pollutants.
II. effects of ozone inhalation on nadiole phosphate levels
in tracheal mucosa.
Arch.Environ.Health (1971) 22, 5, 545-540
Bibl. 4 réf.
187. NETTESHEIM P. et SZAKAL A.K.
The response of the lower respiratory tract of mice and hamsters
to chronic inhalation of ozonized gasoline fumes : a light and
electron microscopic study.
Ann.Occup.Hyg. (1972) 15, 2, 4, 263-271
188. ODISHAW H.
International geophysical Year
Science (1959) 129, 14
189. OZONISATION DE L'EAU A MOSCOU.
Igor Tverskoï, Agence de Presse Novosti
cité dans : N.P.M. (1976) 5, p.61
190. PAETZOLD H.K.
New experimental and theoretical investigations on the atmos-
-pheric ozone layer.
J.Atmos.Terrest.Physic. (1955) 7, 128
191. PAETZOLD H.K.
Zur Ultrarotabsorption des Ozons.
Naturforschung (1956) 11a, 128
192. PAETZOLD H.K.
Vertical atmospheric ozone distribution.
in Ozone chemistry and Technology.
Advances in chemistry Series. (1959) 21, 352
193. PAGNOTTO L.D. et EPSTEIN S.S.
Protection by antioxydants against ozone toxicity in mice.
Experientia (1969) 25, 703

194. PALMER M.S., EXLEY R.W. et COFFIN D.L.
Influence of pollutant gases on benzpyrene hydroxylase activity.
Arch.Environ.Health (1972) 25, 6, 439-442
Bibl. 20 réf.
195. PALMER M.S., SWANSON D.H. et COFFIN D.L.
Effect of ozone on benzpyrene hydroxylase activity in the Syrian golden Hamster.
Cancer Res. (1971) 31, 6, 730-733
Bibl. 25 réf.
196. P'AN A.Y.S., BEZAND J. et JEGIER Z.
Ozone-induced arterial lesions.
Arch.Environ.Health (1972) 4, 229-232
Bibl. 10 réf.
197. P'AN A.Y.S., et JEGIER Z.
The serum trypsin inhibitor capacity during ozone exposure.
Arch.Environ.Health (1971) 23, 3, 215-219
Bibl. 15 réf.
198. PATTY .F.A.
Industrial hygiene and toxicology
p. 428, Tome I, 2ème édition .
Interscience éditeur, NewYork (1958)
199. PATTY F.A.
Industrial hygiene and toxicology
p.915-917, p.2304-2305, Tome II, 2ème édition
Interscience éditeur, NewYork (1958)
200. PENHA D.P., AMARAL L. et WERTHAMER S.
Ozone air pollutants and lung damage.
Ind.Med. (1972) 41, 17
201. PENHA D.P., et WERTHAMER S.
Pulmonary lesions induced by long-term exposure to ozone.
Arch.Environ.Health (1974) 29, 282-289
Bibl. 32 réf.

202. PFISTER A. et NOGUES C.
Détermination des lésions pulmonaires provoquées par l'oxygène ou l'ozone chez le rat.
Sem.Hôp., Pathol., Biol. (1974) 22, 1, 89-98
203. PLOPPER C.G., DUNGWORTH D.L., et TYLER W.S.
Pulmonary lesions in rats exposed to ozone.
A correlated light and electron microscopic study.
Amer.J.pathol. (1973) 3, 375-394
Bibl. 26 réf.
204. PLOPPER C.G., DUNGWORTH D.L., et TYLER W.S.
Ultrastructure of pulmonary alveolar macrophages in situ in lungs from rats exposed to ozone.
Amer.Rev.Resp.Dis. (1973) 108, 3, 632-638
Bibl. 20 réf.
205. PURVIS M.R., MILLER S. et EHRLICH R.
Effects of atmospheric pollutants on susceptibility to respiratory infections.
I. effects of ozone.
J.Infect.Dis. (1961) 109, 238-242
206. RECK R.A.
Stratospheric ozone effects on temperature.
Science (1976) 192, 557-559
Bibl. 14 réf.
207. REED J.R.
Large scale Eddy flux as a mechanism for vertical transport of ozone.
J.Meteorol. (1953) 10, 296
208. REGENER V.H.
Vertical distribution of atmospheric ozone.
Nature (1951) 167, 276
209. REGENER V.H.
The vertical flux of atmospheric ozone.
J.Geophys.Res. (1957) 62, 221

210. RENZETTI N.A.

Ozone in the Los Angeles atmosphere.

J.Chem.Phys. (1956) 24, 909

211. RICH S.

Ozone damage to plants.

Ann.Rev.Phytophatol. (1964) 2, 253-256

212. RICHARDS L.M.

The formation of ozone in polluted atmospheres.

J.Air Poll.Control.Assoc. (1956) 5, 215

213. RIO M.

L'ozone

Revue de l'air liquide (1962) 40, 20-25

214. ROEHM J.N., HADLEY J.G., et MENZEL D.B.

Oxidation of unsaturated fatty acids by ozone and nitrogen dioxide
a common mechanism of action.

Arch.Environ.Health (1971) 23, 142-148

Bibl. 20 réf.

215. ROEHM J.N. et MENZEL D.B.

Anti-oxidants vs. lung disease

Arch.Intern.Med. (1971) 128, 1, 88-93

Bibl 17 réf.

216. ROSE A. et ROSE E.

The condensed chemical dictionnary.

5e édition.

Reinhold éditeur, NewYork (1956)

217. ROTH R.P. et TANSY M.F.

Effects of gaseous air pollutants on gastric secretomotor activities in the rat.

J.Air Pollut.Control Assoc. (1972) 22, 9, 706-709

Bibl. 20 réf.

218. ROUJEAU J., PFISTER A., NOGUES C. et LECLERC J.P.

Fibroses pulmonaires et intoxications

Poumon et coeur (1973) 29, 5, 643-647
Bibl. 13 réf.

219. SALTZMAN B.E..BYERS D.H. et HYSLOP F.L.
Nitrogen oxide impurities in ozone
Indust.Eng.Chem. (1956) 48, 115

220. SALTZMAN B.E.. et GILBERT N.
Iodometric microdetermination of organic oxidants and ozone.
Anal.Chem. (1959) 31, 1914-1920

221. SAPIN-JALOUSTRES H.
Toxicité des appareils producteurs d'ozone.
Consultations médico-chirurgicales.
C.M. (1968) 28, 5194

222. SAPIN-JALOUSTRES H.
Ozone et métro.
Consultations médico-chirurgicales.
C.M. suppl. (25/4/1970) p.30

223. SAPIN-JALOUSTRES H.
L'ozone dans les salles d'opération.
Consultations médico-chirurgicales.
C.M., suppl. (25/4/1970) p.30

224. SAPIN-JALOUSTRES H. et RUASSE J.P.
Ozone et hotte de cuisine.
Consultations médico-chirurgicales.
C.M. (22 avril 1972).

225. SAPPINGTON C.O.
Essentials of industrial health
Lippincott éditeur, philadelphie (1943), p.239

226. SCHEEL L.D., DOBROGORSKI O.J., MOUTAIN J.R., SVIRBELY J.L. et STOKINGER H.E.
Physiologic, biochemical, immunologic and pathologic changes following ozone exposure.
J.Appl.Physiol (1959) 14, 67, 80

227. SCHWARZBACH E.
Über die Entstehung von Ozon und Stickoxyd beim Schweissen.
Zbl.Arch.Med.Arb.Schutz (1971) 21,9,290-292
228. SIMONS J.R., THEODORE J. et ROBIN E.D.
Common oxidant lesion of mitochondrial redox state produced by
nitrogen dioxide, ozone and high oxygen in alveolar macrophages.
Chest (1974) 66, 95
Bibl. 9 réf.
229. SMITH R.G. et DIAMOND P.
Microdetermination of ozone.
Amer.Indst.Hyg.Assoc.Quart. (1952) 13, 235
230. SOUDAGE ET COUPAGE A L'ARC EN ATMOSPHERE GAZEUSE.
Institut national de Sécurité.
Fiche n° 423-38-65
cahiers de notes documentaires n°38 (1965)
231. STARY F.E., EMGE D.E., ET MURRAY R.W.
Ozonization of organic substrates.
J.Amer.Chem.Soc. (1976) 98, 1380
Bibl. 58 réf.
232. STEPHEN M.A., GARDNER D.E., HURST D.J., LEWIS T.R. et COFFIN D.L.
Effects of exposure to ozne on the defensive machanisms of the
lung.
J.Appl.Physiol. (1971) 31, 2, 247-252
Bibl. 27 réf.
233. STEPHENS R.J., FREEMAN G., STARA J.F. et COFFIN D.L.
Cytologic changes in dog lungs induced by chronic exposure to
ozone.
Amer.J.Pathol. (1973) 73, 711, 26
Bibl. 35 réf.
234. STEPHENS R.J., SLOANE M.F., EVANS M.J. et FREEMAN G.
Early response oŕ lung to low levels of ozone.
Amer.J.Pathol. (1974) 74, 31-58
Bibl. 44 réf.

235. STOKINGER H.E.
Evaluation of the hazards of ozone and oxides of nitrogen.
Arch.Ind.Health (1957) 15, 181-190
bibl. 18 réf.
236. STOKINGER H.E.
Ozone toxicology : a review of research and industrial experience (1954-1964)
Arch.Environ.Health (1965) 10, 719-73L
237. STOKINGER H.E.
Pollutant gases.
Handbook of physiology.
Respiration 2, p. 1068-1076
238. STOKINGER H.E. et SCHEEL L.D.
Ozone toxicity : immunochemical and tolerance-producing aspects.
Arch.Environ.Health (1962) 4, 327-334
Bibl. 13 réf.
239. STOKINGER H.E., WAGNER W.D. et DOBROGORSKI O.J.
Ozone toxicity studies.
III. Chronic injury to lungs of animals following exposure to a low level.
Arch.Environ.Health (1957) 16, 514, 255
Bibl. 6 réf.
240. STOKINGER H.E., WAGNER W.D. et WRIGHT P.G.
Studies on ozone toxicity
I. Potentiating effects of exercise and tolerance development.
Arch.Ind.Health (1956) 14, 158-160
Bibl. 9 réf.
241. STUPFEL M.
La pollution atmosphérique urbaine
R.P. (1976) 26, 33, 2331-2336
Bibl. 15 réf.
242. SVIRBELY J.L., DOBROGORSKI O.J. et STOKINGER H.E.
Enhanced toxicity of $O_3-H_2O_2$ mixtures.
Amer.Indust.Hyg.Assoc.J. (1961) 22, 21

243. SVIRBELY J.L. et SALTZMAN B.E.
Ozone toxicity and substnaces associated with its pollution.
Arch.Indust.Health (1957) 15; 111
244. TEIGE B., MAC MANUS T.T. et MUDD J.B.
Reaction of ozone with phosphatidylcholine lyposomes and the
lytic effect of products on red blood cell. .
Chemistry and Physics of lipids (1974) 12, 153-171
Bibl. 36 réf.
245. TENTATIVE METHOD FOR THE MANUAL ANALYSIS OF OXIDIZING SUBSTANCES
IN THE ATMOSPHERE.
Health Lab.Sci. (1970) 7, 3, 152-156
Bibl. 12 réf.
246. THEPOT F.
La destruction de l'ozone par les vols supersoniques entraînera
une augmentation du nombre des cancers de la peau.
Le quotidien du Médecin (3 avril 1975).
247. THORP C.E.
Toxicity of ozone
Indust.Med. (1950) 19, 49
248. THORP C.E.
Bibliogrpahy of ozone technology.
volume II. Armour Research Foundation.
Chicago (1954)
249. TOXIC AND HAZARDOUS INDUSTRIAL CHEMICALS SAFETY MANUAL, for
handling and disposal with toxicity and hazard data.
International Technical Information.Institute.
Tokyo (1975), p. 393
250. TRUCHE R.
La toxicité de l'ozone
Arch.Mal.Prof. (1951) 12, 55

251. TRAMS E.G., LAUTER C.J., BROWN E.B. et YOUNG O.
Cerebral cortical metabolism after chronic exposure to ozone.
Arch.Environ.Health (1972) 24, 3, 153-159
Bibl. 35 réf.
252. TURNER F.M., ROSE A. et ROSE E.
the condensed chemical publication
Reinhold éditeur, NewYork (1956) 5ème édition, p.813
253. VALEURS LIMITES DE CONCENTRATION DES SUBSTANCES TOXIQUES DANS
L'AIR.
I.N.R.S. note n°360.34.64
cahiers de notes documentaires, (1964), 34, 9
254. VALEURS LIMITES DE CONCENTRATION DES SUBSTANCES TOXIQUES DANS
L'AIR.
I.N.R.S. note n° 581.50.68
Cahiers de notes documentaires (1968) 50, 51
255. VALEURS LIMITES DE CONCETRATION DES SUBSTANCES TOXIQUES DANS
L'AIR.
I.N.R.S note n° 728.62.71
cahiers de notes documentaires (1971) 62, 69
256. VALEURS LIMITES DE CONCENTRATION DES SUBSTANCE S TOXIQUES DANS
L'AIR.
I.N.R.S. note 829.70.73
cahiers de notes documentaires (1973) 70, 45
257. VALEURS LIMITES DE CONCENTRATION DES SUBSTANCES TOXIQUES DANS
L'AIR.
I.N.R.S. note 884.74.74
Cahiers de notes documentaires (1974) 74, 99
258. VAUGHAN T.R., MOORMAN W.S. et LEWIS T.R.
Cardiopulmonary effects of acute exposure to ozone in the dog.
Toxicol.Appl.Pharmacol. (1971) 20, 3, 404-411
Bibl. 16 réf.

259. VENINGA T.S.

Toxicity of ozone in comparison with ionizing radiation.
STrahlentherap. (1967) 134, 469-477

260. VENINGA T.S. et LEMSTRA W.

Extrapulmonary effects of ozone whether in the presence of ni-
-trogen dioxide or not.
Int.Arch.Arbeitsmed. (1975) 34, 209-220
bibl.29 réf.

261. VINCENT J.L. et LARTIGAU G.

A propos de l'ozone.
Rev.Fr.Odontostomatol. (1971) 18, 7, 839-858
Bibl. 7 réf.

262. VOISIN C. et MACQUET V.

Affections respiratoires aiguës et pollution atmosphérique.
R.P. (1973) 23, 5, 343-351

263. VOLZ F.

Über der Zerstörung des Ozons in der Troposphäre.
Deutscher Wetterdienst In der U.S.Zone.
Berichte (1952) 35, 257

264. VON OETTINGEN W.F.

Poisoning.
A guide to clinical diagnosis and treatment.
Saunders éditeur, Philadelphie (1958), p.470-471,
bibl. 5 réf.

265. WATANABE S., FRANK R. et YOKOYAMA E.

Acute effects of ozone on cat's lungs.
I. fonctionnel.
Amer.Rev.Resp.Dis. (1973) 108, 1141-1151
bibl. 31 réf.

266. WEAST R.C.

Handbook of chemistry and physics, 45ème édition.
Chemical rubber éditeur, Cleveland (1968), p.F57

267. WEIL E.
Elements de toxicologie industrielle.
Masson éditeur, Paris (1975)
268. WERTHAMER S., PENHA P.D. et AMARAL L.
Pulmonary lesions induced by chronic exposure to ozone.
Arch.Environ.Health (1974) 29, 164-166
Bibl. 15 réf.
269. WERTHAMER S., SCHWARTZ L.H. et CARR J.
Bronchial epithelial alterations and pulmonary neoplasia induced
by ozone.
Pathol.Microbiol. (1970) 35, 224-230
270. WERTHAMER S., SCHWATZ L.H. et CARR J.
Ozone-induced pulmonary lesions : severe epithelial changes fol-
-lowing sublethal doses.
Arch.Environ.Health (1970) 20, 16
Bibl. 16 réf.
271. WILSKA S.
Ozone : its physiological and analytical determination in labo-
-ratory air.
Acta Chem.Scand. (1951) 5, 359
272. WITHERIDGE W.W., et YAGLOU C.P.
Ozone in ventilation, its possibilities and limitations.
J.Amer.Soc.Heat.Vent.Eng. (1939) 45, 509
273. WULF O.R. et DEMING L.S.
The distribution of atmospheric ozone in equilibrium with solar
radiation and the rate of maintance of the distribution.
Terrest.Magnet.Atmospheric Elec. (1937) 42, 195
274. YOKOYAMA E.
Effect of ventilation with ozone on pressure volume relationships
of excised dog's lungs.
Amer.Rev.Respirat.Diseases (1972) 105, 594-604
Bibl. 64 réf.

275. YOKOYAMA E. et FRANCK R.

Respiratory uptake of ozone in dogs.

Arch.Environ.Health (1972) 25, 2, 132-138

Bibl. 16 réf.

276. YOKOYAMA E. et SUZUKI T.

Ozone exposure, lung histamine and lung surface tension : a preliminary study.

Bull.Inst.Publ.Health (1959) 18, 10

277. YOUNG W.A., SHAW D.B. et BATES D.V.

Presence of ozone in aircraft flying at 35,000 feet.

Aerospace Med. (1962) 33, 311-318

278. YOUNG W.A., SHAW D.B. et BATES D.V.

Effect of low concentration of ozone on pulmonary function in man.

J.Appl.Physiol. (1964) 19, 765-768

Bibl. 21 réf.

279. MAC DONNELL H.B.

Experiments with ozone on guinea pigs at the University of Maryland.

Journal Assoc.Official Agric.Chem. (1930) 13, 19.

